

Diana Nogueira Pereira

MENINGITES BACTERIANAS

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2014

Diana Nogueira Pereira

MENINGITES BACTERIANAS

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2014

Diana Nogueira Pereira

MENINGITES BACTERIANAS

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

(Diana Nogueira Pereira)

Sumário

A meningite é um processo inflamatório que envolve as meninges, o encéfalo e a medula espinal; pode ser causada por diversos microrganismos, como vírus, fungos e bactérias. A meningite bacteriana representa um problema de Saúde Pública devido à alta incidência principalmente em crianças, com elevadas taxas de letalidade e sequelas. Trata-se de uma emergência médica, que requer diagnóstico e tratamento imediato. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* e *Neisseria meningitidis* são os mais comuns, e também os mais agressivos patógenos da meningite.

Se, no passado a história natural de meningite bacteriana encerrava um prognóstico reservado, com uma mortalidade muito elevada, com o advento da antibioterapia, houve uma alteração muito significativa. A antibioterapia empírica inicial é efetuada com base na etiologia provável de acordo com a idade; actualmente as cefalosporinas de 3^a geração, ceftriaxona ou cefotaxima, constituem a terapêutica de eleição.

Nos últimos anos com o aparecimento de novas vacinas, ocorreu uma mudança drástica na epidemiologia desta patologia representando uma nova esperança no controlo desta infeção. Contudo, e apesar de todos os estudos até hoje realizados é necessário um conhecimento ainda mais profundo desta patologia, bem como das técnicas de diagnóstico, desenvolvimento de novos antibióticos e vacinas, de modo a que as taxas de mortalidade e as sequelas associadas sejam ínfimas.

Abstract

Meningitis is an inflammation that involves the meninges, the brain and the spinal cord; can be caused by various microorganisms such as viruses, fungi and bacteria. Represent a public health problem due to the high incidence especially in children with high rates of mortality and sequelae. This is a medical emergency that requires immediate diagnosis and treatment. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* are most common and also the most aggressive pathogens of meningitis.

If in the past the natural history of bacterial meningitis led to a poor prognosis, with a very high mortality, with the advent of antibiotics, there was a very significant change. The initial empirical antibiotic treatment is carried out based on probable etiology according to age; currently the 3rd generation cephalosporins, ceftriaxone or cefotaxime, are the preferred therapy.

In recent years with the emergence of new vaccines, there has been a drastic change in the epidemiology of this disease represents a new hope in controlling this infection. However, despite all studies to date an even deeper understanding of this disease, as well as diagnostic techniques, development of new antibiotics and vaccines made is required, so that the mortality rates associated sequelae are negligible.

Índice

I. INTRODUÇÃO	1
II. ANATOMOFISIOLOGIA.....	3
1) ENCÉFALO.....	3
2) MEDULA ESPINAL.....	4
3) MENINGES: DURA-MÁTER, PIA-MÁTER E ARACNÓIDE.....	5
4) LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO (LCR)	7
5) BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE).....	9
III. MENINGITES BACTERIANAS	10
IV. HISTÓRIA DA MENINGITE	13
V. EPIDEMIOLOGIA/ETIOLOGIA	16
VI. FISIOPATOLOGIA.....	20
VII. PATOGÉNESE	23
1) <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	23
2) <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i>	28
3) <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	31
4) <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i>	35
VIII. DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	38
1) DIAGNÓSTICO CLÍNICO	38
2) DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	41
IX. TRATAMENTO	46
X. QUIMIOPROFILAXIA	53
XI. IMUNIZAÇÃO.....	54
1) VACINA CONTRA <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TIPO B (HIB).....	54
2) VACINA CONTRA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	56
3) VACINA CONTRA <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	57
XII. CONCLUSÃO	61
XIII. BIBLIOGRAFIA	62

Índice de Figuras

Figura 1 – Encéfalo mostrando as meninges	4
Figura 2 – Estrutura de medula espinal mostrando as meninges	5
Figura 3 -Estrutura das meninges.....	6
Figura 4 – Cinturão de meningite africano.....	17
Figura 5 - Diplococos de <i>Neisseria meningitidis</i>	23
Figura 6 - Estrutura de <i>Neisseria meningitidis</i>	25
Figura 7 - Mecanismo de patogénese de <i>Neisseria meningitidis</i>	26
Figura 8 – Bacilos Gram-negativo de <i>Haemophilus influenza</i>	28
Figura 9 - Estrutura do <i>Haemophilus influenza</i> com os seus fatores de virulência	30
Figura 10 – Diplococos de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	31
Figura 11 - Fatores de virulência do <i>Streptococcus pneumoniae</i>	33
Figura 12 – Bacilos de <i>Listeria monocytogenes</i>	35
Figura 13 - Sinais de irritação meníngea	38
Figura 14 -Punção lombar	40
Figura 15 - Coloração de Gram do LCR.....	42
Figura 16 - Estrutura química das cefalosporinas	47

Índice de Tabelas

Tabela I - Valores de referência do LCR.....	8
Tabela II – Principais agentes etiológicos da meningite	11
Tabela III – Antibioterapia empírica usada no tratamento das meningites bacterianas	49
Tabela IV- Guias de orientação para a duração (em dias) da antibioterapia na meningite bacteriana	51

Lista de Abreviaturas

ACTA – Proteína de Polimerização Actina

BHE – Barreira Hemato-encefálica

BHI – Infusão de Coração Bovino

BHL – Barreira Hemato-liquórica

CHMP – Committe for Medical Products of Human Use

EFNS – European Federation of Neurological Societies

HSV – Vírus Herpes Simplex

IDSA – Infectious Diseases Society of America

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LLO – Listeriolisina O

LOS – Endotoxina Lipooligossacarídeo

NICE – National Health System britânico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação de Polimerização em Cadeia

PC-PLC – Fosfolipase C Específica de Fosfatidilcolina

PI-PLC – Fosfolipase C Específica de Fosfatidilinositol

PNV – Plano Nacional de Vacinação

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TNF – Fator de Necrose Tumoral

I. Introdução

As doenças infecciosas são responsáveis por uma elevada taxa de mortalidade e morbidade em todo o mundo, principalmente na população infantil, sendo a meningite bacteriana uma das principais. É uma infecção potencialmente grave pelo risco de complicações e sequelas a longo prazo. A gravidade depende não só do microrganismo em causa, mas também de fatores relacionados com o hospedeiro (Ferreira *et al.*, 2009).

Embora reconhecida nos escritos de Hipócrates, a primeira descrição clínica e patológica de meningite bacteriana data do início do século XIX. Durante a era pré-antibióticos esta patologia era caracterizada pelo seu potencial endémico e epidémico e pela sua incidência predominantemente em crianças e invariavelmente fatal. Historicamente, nenhuma intervenção teve um impacto tão significativo na evolução clínica das meningites bacterianas como o uso de agentes antimicrobianos (Faria *et al.*, 1999).

As meningites bacterianas caracterizam-se por um processo inflamatório das meninges, em particular da aracnoide e da pia-máter, associado à invasão bacteriana no espaço subaracnoide (Faria *et al.*, 1999). Perante um doente que se apresente com febre, alteração do estado de consciência, cefaleia e/ou sinais meníngeos, este diagnóstico deve ser sempre equacionado. Esta patologia pode levar a diversas complicações, imediatas ou tardias, que pode culminar em danos irreversíveis para o SNC ou levar o paciente à morte. A sua epidemiologia tem vindo a sofrer alterações como resultado do uso generalizado de vacinas conjugadas (Pereira *et al.*, 2013).

A meningite pode ser causada por diversos microrganismos patogénicos, como bactérias, vírus, fungos ou parasitas, entre outros.

Neste trabalho irei abordar apenas algumas bactérias que apresentam capacidade de provocar meningite, entre as quais, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*.

A meningite bacteriana é um problema sério e global, à qual está associada uma elevada taxa de mortalidade e morbidade, apesar dos avanços na antibioterapia, na evolução

das técnicas de diagnóstico e nas estratégias modernas de vacinação. A taxa de mortalidade inerente a esta infeção é bastante elevada, e as sequelas permanentes como surdez e alterações do desenvolvimento psicomotor também são frequentes (Sarmiento *et al.*, 2004).

O desenvolvimento de resistência bacteriana nos últimos anos tem contribuído para dificultar o controlo da doença. Crianças e adolescentes são os grupos onde esta patologia apresenta uma maior incidência. As crianças são particularmente vulneráveis devido à imaturidade do seu sistema imune, em particular da sua imunidade diminuída para a cápsula polissacarídea do meningococo (Nadel, 2012).

A Organização Mundial de Saúde estima que existam cerca de 1.2 milhões de casos de meningite bacteriana em todo o mundo e que ocorram cerca de 170 mil mortes todos os anos; os casos fatais rondam os 50%, mesmo com tratamento. É mais comum nos países com poucos recursos quando comparada com os países industrializados (WHO, 2012).

A meningite bacteriana, apesar de todos os avanços, continua a ser um grave problema de saúde pública. Desde o advento dos antibióticos, que a medida mais eficaz foi sem dúvida, a introdução de vacinas conjugadas, no final da década de 80 do século XX. A eficácia desta medida é inquestionável e pode ser avaliada pela redução significativa do número de casos de meningites (Faria *et al.*, 1999).

A meningite bacteriana deve ser vista como uma emergência médica que requer diagnóstico imediato e tratamento subsequente.

II. Anatomofisiologia

Segundo o Professor Esperança Pina, o sistema nervoso pode ser dividido em três partes importantes: o sistema periférico (SNP), o sistema central (SNC) e o sistema autónomo (SNA). O SNP é constituído pelos nervos que se situam fora do cérebro, do tronco cerebral ou da medula espinal; já o SNC engloba as células que se situam dentro dessas estruturas.

O SNC encontra-se localizado na cavidade craniana e no canal vertebral. A porção que se localiza na cavidade craniana é o encéfalo e a que está no canal vertebral é a medula espinal (Esperança Pina, 2000).

1) Encéfalo

O encéfalo divide-se em três importantes partes: o tronco cerebral, o cerebelo (situado atrás e por baixo do cérebro) e o cérebro (porção mais volumosa ocupando cerca de 9/10 da cavidade craniana). O tronco cerebral pode subdividir-se em medula, protuberância anular e cérebro médio. Se o encéfalo for seccionado, pode verificar-se que possui quatro cavidades no seu interior – os ventrículos; é no interior destes ventrículos que se localiza o plexo coroide, responsável pela produção do líquido cefalorraquidiano (Zuidema *et al.*, 1997).

O encéfalo, bem como a medula espinal encontram-se revestidos pelas meninges (figura 1).

O encéfalo obtém a sua irrigação sanguínea principal através das duas artérias carótidas internas, que ascendem à cabeça pela parte lateral anterior do pescoço e das duas artérias vertebrais, que chegam pela parte posterior do pescoço (Esperança Pina, 2000; Seeley *et al.*, 2005).

Localiza-se no interior da caixa craniana e é o centro de controlo para muitas das funções corporais, necessitando de uma enorme quantidade de sangue para manter as suas funções normais. O encéfalo e a medula espinal estão em total comunicação através do buraco occipital (Seeley *et al.*, 2005).

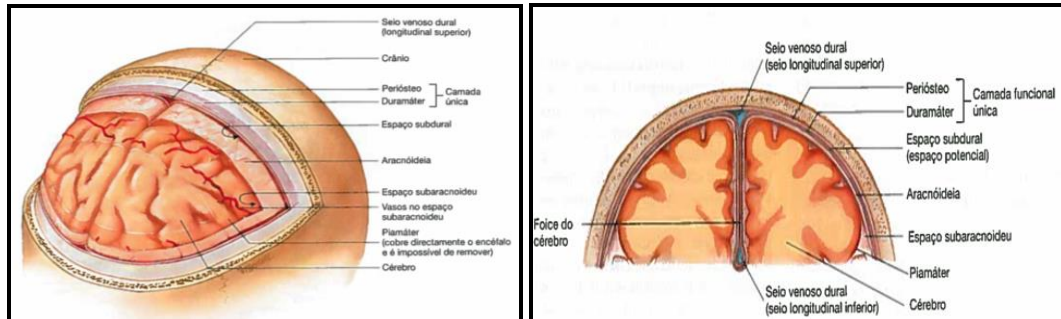


Figura 1 – Encéfalo mostrando as meninges (adaptado de Seeley *et al.*, 2005).

2) Medula Espinal

A medula espinal é de extrema importância para o funcionamento global do sistema nervoso. Constitui o elo de comunicação entre o encéfalo e o sistema nervoso periférico (Seeley *et al.*, 2005).

A medula espinal é porção do sistema nervoso central que ocupa o canal raquidiano. É aqui, o local de passagem de todas as grandes vias e de onde se destacam as raízes medulares do nervo espinhal (Esperança Pina, 2000).

É um órgão exterior à caixa craniana e encontra-se protegida pelas vértebras, pelo líquido cefalorraquidiano e pelas meninges. Tem cerca de 45cm de comprimento e 1,8cm de espessura, permitindo desta forma uma dupla condução (para e do cérebro) (Esperança Pina, 2000). Estende-se desde o buraco occipital até ao nível da segunda vértebra lombar (Seeley *et al.*, 2005).

A sua consistência é muito frágil, sendo esta fragilidade a causa de lesões definitivas (Esperança Pina, 2000).

Os reflexos espinhais são iniciados e completados na medula espinal.

A medula espinal une-se ao encéfalo na base da caixa craniana e estende-se por um canal ósseo que percorre as vértebras. Entre o osso e a medula estão colocadas três

bainhas de tecido conjuntivo, denominadas meninges (dura-máter, pia-máter e aracnoide) (figura 2).

Em secção transversal, a medula mostra um núcleo central de substância cinzenta, constituída pelos corpos celulares das fibras nervosas que percorrem a própria medula e músculos, completamente rodeados pela substância branca, constituída por fibras nervosas; na parte central existe um canal central que contém o líquido cefalorraquidiano e abre para as cavidades do encéfalo.

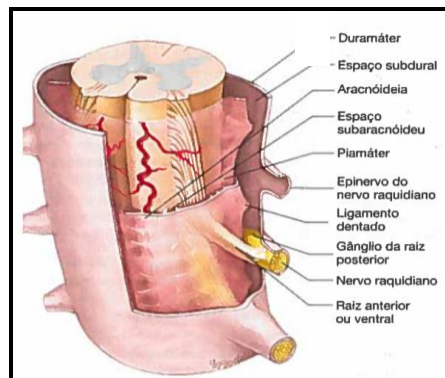


Figura 2 – Estrutura de medula espinhal mostrando as meninges (adaptado de Seeley *et al.*, 2005).

3) Meninges: dura-máter, pia-máter e aracnoide

O SNC está encerrado no crânio e na coluna vertebral e a separar estas estruturas encontram-se uma série de membranas conhecidas como meninges. A pia-máter está separada da delicada membrana aracnóideia pelo espaço subaracnoide, que por sua vez está separado da dura-máter pelo espaço subdural (Barker *et al.*, 2003) (figura 3).

A dura-máter é a mais superficial das três meninges, é uma membrana espessa, rígida, resistente e de natureza fibrosa que se situa junto do crânio e das vertebrae. Uma dor de cabeça pode encontrar-se associada à inflamação ou perturbação da dura-máter.

A dura-máter é constituída por um tecido conjuntivo rico em fibras de colagénio, que contém os vasos sanguíneos e os nervos, tornando-a bastante innervada, facto este que a distingue das restantes.

A dura-máter do encéfalo difere da dura-máter da medula espinal por ser formada por dois folhetos (externo e interno), dos quais apenas o interno continua com a dura-máter espinal; esta encontra-se fortemente aderente, e mantém o encéfalo no seu lugar evitando que se desloque com excessiva facilidade (Esperança Pina, 2000; Seeley *et al.*, 2005).

A aracnoide é a camada intermediária; é uma membrana serosa, situada entre a dura-máter e a pia-máter; trata-se de uma membrana fina e delgada, muito semelhante a fios que se projetam para o espaço subaracnoide (onde se encontram as veias e artérias cerebrais) entrando assim em contacto com a pia-máter (Esperança Pina, 2000). De igual modo, tal como acontece com a dura-máter, a membrana aracnoide da medula espinal é contínua com a aracnoide que reveste o cérebro, através do forame magno (Snell, 2003).

A pia-máter é a camada mais fina e mais interna; envolve a espinal-medula e os contornos da superfície cerebral (Esperança Pina, 2000; Barker *et al.*, 2003).

Entre a aracnoide e a pia-máter fica o espaço subaracnoide, onde se encontra o LCR, bem como as artérias e veias cerebrais, cujos ramos se estendem, através da pia-máter, até ao SNC (Barker *et al.*, 2003).

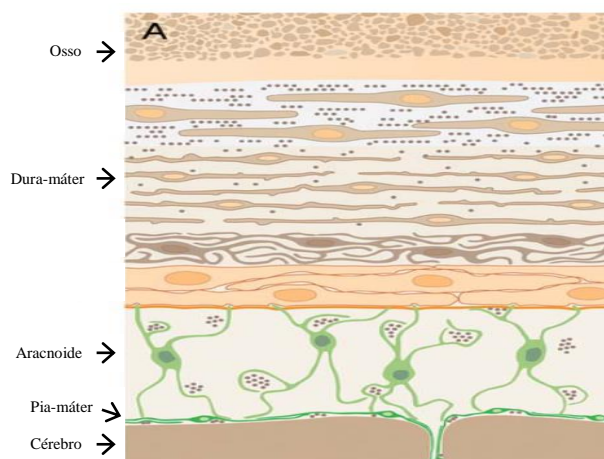


Figura 3 -Estrutura das meninges: três finas membranas sobrepostas que revestem e protegem o Sistema Nervoso Central (adaptado de Mack *et al.*, 2009).

4) Líquido cefalorraquidiano (LCR)

O LCR é um fluido aquoso que circula pelo espaço intracraniano, preenchendo o sistema ventricular, o canal central da medula e os espaços subaracnoides craniano e raquiano, representando a maior parte do fluido do SNC (Comar *et al.*, 2009).

O plexo coroide é responsável por dois terços da produção total de LCR. Esta produção ocorre nos ventrículos laterais e no 3º e 4º ventrículo, por uma combinação de processos de difusão, pinocotose e transporte ativo. Outra pequena parte de LCR é produzida por células endoteliais, que se localizam na região ventricular (Comar *et al.*, 2009).

É um líquido claro, incolor, límpido e aquoso que sustenta o encéfalo; é bastante semelhante ao plasma sanguíneo mas contém menos albumina e glicose. A taxa de produção varia entre cerca de 300 a 500 ml/24h, o volume ventricular é de cerca de 75ml, e a sua renovação ocorre diariamente.

Este líquido circula através dos ventrículos, deixa o quarto ventrículo e desce pelo canal espinhal para circular em torno da medula espinhal (Barker *et al.*, 2003).

O LCR tem um papel fundamental na manutenção de um meio químico intracerebral constante, auxiliando, por exemplo, na manutenção da pressão intracraniana, sendo também bastante importante para proteger o cérebro de danos mecânicos. Tem também, a capacidade de promover um sistema fisiológico de fornecimento de nutrientes para o sistema nervoso, bem como elimina resíduos metabólicos; vários estudos demonstraram que um mecanismo homeostático eficiente do LCR é essencial para a atividade neuronal. O estudo do LCR é especialmente importante para o diagnóstico dos diversos tipos de meningites (Comar *et al.*, 2009).

A tabela I descreve os valores de referência da análise laboratorial do líquido cefalorraquidiano.

Crítérios	LCR normal/ Valores de referência
Aspeto	Incolor
Cor	Límpido
Proteínas totais	Adultos: 15 - 45 mg/dl Adultos > 60 anos: 15 - 60 mg/dl Recém-nascidos: 15 - 100 mg/dl
Albumina	10 – 30 mg/dl
Glicose	50 – 80 mg/dl ($\approx 2/3$ da glicose plasmática)
Ácido láctico	9,0 – 26,0 mg/dl; 1,13 – 3,23 mmol/l
Cloretos	115 – 130 mmol/l
LDH	0 – 25 U/l
Glutamina	15 – 20 mg/dl
Leucócitos	< 1 ano: 0 – 30/ μ l 1 a 4 anos: < 20/ μ l 5 anos até à puberdade: < 10/ μ l Adultos: 0 – 5/ μ l
Citologia diferencial	Adultos Linfócitos: 60% \pm 20% Monócitos: 30% \pm 15% Neutrófilos: 2% \pm 4% Recém-nascidos Linfócitos: 20% \pm 15% Monócitos: 70% \pm 20% Neutrófilos: 4% \pm 4%
Pressão de abertura	Decúbito lateral: 5-20 cmH ₂ O (3,5 – 15 mmHg) Sentado: até 45 cmH ₂ O (33 mmHg)

Tabela I - Valores de referência do LCR (Fonte: Comar *et al.*, 2009).

5) Barreira Hematoencefálica (BHE)

A BHE é um complexo sistema celular composto por células endoteliais, astroglia, pericitos, macrófagos perivasculars e uma lâmina basal. Encontra-se anatómica e funcionalmente situada nas células endoteliais dos capilares do encéfalo e da medula espinal. Este endotélio apresenta características distintas do restante endotélio capilar do organismo, tais como: não é fenestrado, possui junções oclusivas o que restringe a passagem de qualquer substância com diâmetro de 10-15Å e apresenta ausência quase total de vesículas pinocitóticas intracitoplasmáticas, impedindo o transporte transcelular (Lin e Sá, 2002).

A BHE está presente em mais de 99% dos capilares cerebrais, mas em algumas áreas do SNC é possível encontrar uma barreira hemato-liquórica (BHL) que pode ser anatomicamente descrita na camada epitelial do plexo coroide, onde células epiteliais cilíndricas estão firmemente conectadas entre si através de junções oclusivas.

Pensava-se que BHE seria a única barreira física que evitava a passagem de moléculas e de células para o cérebro, contudo foi demonstrado que esta é constituída por uma série de sistemas diferentes de transporte para facilitar o movimento das moléculas através da interface sangue-LCR (Barker *et al.*, 2003).

O efeito da barreira é manter um meio químico intracerebral constante e proteger contra as exigências osmóticas, enquanto confere ao SNC um privilégio imunológico relativo evitando que as células entrem. Contudo do ponto de vista terapêutico, a barreira reduz ou até mesmo impede a distribuição de muitos fármacos, como por exemplo, os antibióticos ao cérebro (Lin e Sá, 2002).

III. Meningites bacterianas

A palavra **meningite** vem do latim moderno “meninga” e do grego “menix”, que significa membrana. Define-se meningite como um processo inflamatório das membranas que revestem o encéfalo e a medula espinal, conhecidas coletivamente como meninges (dura-máter, aracnóide e pia-máter) e também o LCR (Hoffman *et al.*, 2009).

Pode ser de etiologia infecciosa ou não. O processo não infeccioso pode estar relacionado a vários fatores, como hemorragia subaracnóidea, neoplasias primárias ou secundárias do sistema nervoso central (leucemia, tumores), distúrbios metabólicos etc. O processo de origem infecciosa pode ser causado por uma grande variedade de microrganismos. Esses microrganismos são de distribuição e predominância variadas, dependendo das características particulares de cada região.

Os casos de meningite são de abrangência mundial, o que a caracteriza como um importante problema de saúde pública; os casos de meningite bacteriana apresentam distribuição global, podendo ocorrer surtos ocasionais e epidêmicos em qualquer país do mundo. Ocorrem de forma endêmica em todos os continentes, inclusive em países desenvolvidos (Meirelles *et al.*, 2011).

A grande maioria das meningites é causada por bactérias, destacando-se a *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), *Listeria monocytogenes* e *Haemophilus influenza*. No entanto, outros agentes bacterianos, incluindo-se o *Mycobacterium tuberculosis*, assim como vírus, parasitas, fungos, entre outros, compõem o quadro etiológico das meningites (tabela II) (Guimarães *et al.*, 2014).

O conhecimento da etiologia da meningite é fundamental para o tratamento adequado.

Bactérias Gram Positivo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus beta-hemolítico</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>Anaeróbicos</i> (<i>Bacteroides sp</i> ; e <i>Streptococcus</i>); <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Ravobacterium meningosепticum</i> ; <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> .
Bactérias Gram Negativo	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae b</i> , <i>Escherichia coli K</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia sp</i> , <i>Citrobacter sp</i> , <i>Aerobacter sp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i> ; <i>Leptospira sp</i> .
Vírus	Pólio 1 e 11; <i>Herpes simplex</i> , 1 e 2, sarampo, raiva; rubéola; varicela-zoster, EBV, arbovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr.
Fungos	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Protozoários	<i>Naegleria sp</i> ; <i>Acanthamoeba sp</i> ; <i>Plasmodium falciparum</i> ; <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma mansoni</i>
Helmintos	<i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Cisticercus cellulosae</i> ; <i>Onchocerca sp</i> ; <i>Echinococcus granulosus</i> .
Outros	Leucemias; linfomas; sarcoidose; neoplasias; vírus lentos; tóxicas (chumbo); irritação química (droga)

Tabela II – Principais agentes etiológicos da meningite (adaptado de Murray *et al.*, 2005).

Do ponto de vista de saúde pública, os casos de meningite causados por bactérias e vírus são considerados os mais importantes, devido à sua alta ocorrência e potencial de produzir surtos epidêmicos (Guimarães *et al.*, 2014).

A incidência das meningites bacterianas está associada a diversos fatores de risco, entre os quais se destacam:

- Alcoolismo e toxicodependência;
- Esplenectomia;
- Diabetes mellitus;
- Imunodeficiências;

- Hipogamaglobulinémia (*Streptococcus pneumoniae*);
- Doença hepática/renal (*Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*);
- Sinusite ou otite;
- Pneumonia;
- Endocardite;
- Défices do sistema do complemento (*Neisseria meningitidis*);
- Infecções associadas a shunts;
- Traumatismo crânio-encefálico ou fístulas de LCR (Pereira *et al.*, 2013).

Para controlar a doença, a medida mais eficaz desde o aparecimento dos antibióticos, não esta relacionada com a terapêutica, mas sim com a prevenção, e consiste no uso de vacinas conjugadas, inicialmente contra o *Haemophilus influenza* e posteriormente, contra as demais bactérias. A eficácia desta medida é indiscutível e pode ser avaliada pela diminuição significativa do número de casos de meningite onde estas vacinas passaram a ser administradas de uma forma rotineira (Faria *et al.*, 1999).

IV. História da Meningite

A meningite, doença infecciosa e inflamatória das meninges, é conhecida desde os primórdios da medicina, apesar de as causas terem permanecido desconhecidas durante muitos anos. No velho continente europeu, a meningite era conhecida como “spot-fever” devido às manchas púrpuras que surgiam nos indivíduos infetados; só no final do século XIX, com os avanços da microbiologia, é que foi possível compreender melhor o quadro clínico desta patologia (Requeijo, 2005).

Foi em 1805, e durante um surto de meningite em Genebra, que o médico M. Vieusseux descreveu, pela primeira vez, a sintomatologia de uma meningite. Nesta altura, ocorreu um grande surto que alastrou assustadoramente pelas tropas militares da França, Alemanha, Inglaterra, entre outros países causando um elevado número de mortes.

Devido ao processo de colonização europeu em África e na América, a meningite começou a ser relatada fora da Europa. Em África, o primeiro surto foi descrito em 1840. As epidemias no continente africano tornaram-se muito mais comuns no século XX, começando com uma grande epidemia que varreu a Nigéria e o Gana, entre 1905 e 1908 (Requeijo, 2005).

Durante muitos anos não se conheceu o agente etiológico da doença; em 1884 foi descoberto o pneumococo pelo médico Albert Fraenkel e em 1887, o médico alemão Anton Weichselbaum descobriu mais um agente causador da meningite que chamou de *Diplococcus intracellularis meningitidis*, hoje em dia conhecida como *Neisseria meningitidis* (Requeijo, 2005; WHO, 2011). Em 1892, foi a vez da descoberta do *Haemophilus influenza* pelo bacteriologista alemão Johannes Pfeiffer (WHO, 2011).

Também no final do século XIX foram descritos mais sintomas da doença; Em 1882, o médico russo Vladimir Kernig e em 1899 o médico polonês Josef Brudzinski relataram sinais específicos e característicos desta patologia, que ficaram conhecidos, até aos dias de hoje, como sinal Kernig e sinal Brudzinski (Ward *et al.*, 2010).

Até aqui cerca de 95% dos pacientes com meningite bacteriana morriam. Os sobreviventes sofriam com graves e importantes sequelas neurológicas. Nesta altura, as meningites eram tratadas com arsénio, bismuto, drenagem do LCR, entre outros recursos empíricos.

Em 1906, os investigadores, Simon Flexner, Jochmann e Wassermann perceberam que poderiam usar cavalos para criar anticorpos contra a bactéria. Foi então introduzido na Europa, desde o início do século XX, o tratamento seroterápico, com anti-soros produzidos em cavalos. Era um método rudimentar, no qual o paciente era inoculado por via intratectal. Embora naquela altura este soro fosse bastante útil na cura de meningite, provocava muitas vezes choques anafiláticos e infeções com outras bactérias. Este facto demonstra, que nesta época, havia já a noção de que a barreira hematoencefálica era um obstáculo à penetração dos fármacos a nível do SNC, sendo que a administração intratectal obviava esse problema (Pereira *et al.*, 2013).

Na década de 1930, a soroterapia foi substituída pelas sulfonamidas; em 1926 Alexander Flemming, na Inglaterra descobriu a penicilina, mas somente durante a II Guerra Mundial (1938-1945), Howard Florey e Ernest Chain conseguiram produzir este antibiótico em larga escala. Este novo fármaco passou então a ser usado com sucesso na cura das meningites (Requeijo, 2005). Nas décadas de 50 e 60 com a introdução da estreptomicina, cloranfenicol e da ampicilina as hipóteses de um tratamento eficaz com uma boa probabilidade de cura aumentaram consideravelmente (Pereira *et al.*, 2013).

Foi na década de 20, do século XX, que começaram a surgir as primeiras vacinas contra bactérias, contudo só na década de 40, a atenção se voltou para a cápsula bacteriana e polissacarídeos, e com isso a ideia de se produzirem vacinas a partir de subunidades dos microrganismos. Estas seriam mais vantajosas quanto aos riscos e efeitos adversos, quando comparadas com as vacinas de microrganismos mortos ou vivos atenuados. A primeira vacina pneumocócica que continha um número limitado de serotipos foi licenciada em 1946; a vacina anti-pneumocócica polissacarídea 23-valente data de 1983; mais recentemente, em 1998 foi introduzida a vacina anti-pneumocócica conjugada 7-valente (Moretti *et al.*, 2007).

No início da década de 80, a vacina quadrivalente polissacarídea contra os meningococos dos serotipos A, C, Y e W135 foi licenciada nos EUA. A vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é outro exemplo de vacina constituída por polissacarídeos, introduzida em 1987; já a sua formulação conjugada é de 1991 (Bottomley *et al.*, 2011).



1884 – Vladimir Kerning relata pela primeira vez sinais clínicos específicos que ficaram conhecidos como **Sinal de Kerning**

1892 - *Haemophilus influenza* é identificado pelo bacteriologista alemão Johannes Pfeiffer

1890 – Kiefer isola bactérias da nasofaringe de um doente e dos seus contactos, o que constitui a primeira contribuição para o entendimento da epidemiologia da doença

1937 – Foi instituída a terapêutica com sulfonamidas

1950/1960 – Foram introduzidos na terapêutica o cloranfenicol, ampicilina e estreptomicina

1998 – Foi introduzida a vacina anti-pneumocócica conjugada 7-valente

1805 - M. Vieusseux descreve pela primeira vez um surto de meningite ocorrido na Suíça



1884 - Albert Fraenkel descobre o pneumococo



1887 - Anton Weichselbaum isolou *Diplococcus intracellularis meningitidis*



1889 – Josef Brudzinski relata pela primeira vez sinais clínicos específicos que ficaram conhecidos como **Sinal de Brudzinski**



1906 – Simon Flexner e outros investigadores iniciam a seroterapia com soro de cavalo

Anos 80 – Foi introduzida a vacina contra os meningococos dos serotipos A, C, Y e W-135

1991 – Foi introduzida a vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b

2002 - São introduzidos os corticoides como forma de melhorar o prognóstico da infeção

V. Epidemiologia/Etiologia

Durante os últimos 20 anos, a epidemiologia das meningites bacterianas mudou drasticamente. A introdução da vacina conjugada contra o *H. influenzae* tipo b foi, sem sombra de dúvidas, o primeiro passo para a eliminação desta patologia, resultando em alterações significativas nos aspetos epidemiológicos da meningite bacteriana (Hoffman *et al.*, 2009; Pereira *et al.*, 2013).

Os agentes etiológicos mais frequentes são a *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), estando este último associado a uma maior taxa de sequelas, graves e permanentes, e de mortalidade (Ferreira *et al.*, 2009). É importante referir que a permanência prolongada da bactéria no LCR resulta numa taxa de mortalidade mais elevada, bem como em danos neuronais mais pronunciados (Hoffman *et al.*, 2009).

Qualquer bactéria pode provocar meningite num indivíduo suscetível. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são os agentes responsáveis por aproximadamente 95% dos casos de meningite bacteriana após os dois meses de idade (Faria *et al.*, 1999).

O risco desta patologia é mais elevado em crianças com menos de 5 anos e em adultos com mais de 60 anos (Hoffman *et al.*, 2009). Estima-se que mais de 75% de todos os casos de meningite ocorram em crianças com menos de 5 anos, e esta é uma das infeções que acarreta maior risco de vida para as mesmas (Nadel, 2012).

Os agentes bacterianos causadores de meningite variam de acordo com a idade do hospedeiro e com a presença de co-morbilidades. Em lactentes com menos de três meses, *E.coli*, *Listeria*, estreptococos do grupo B e bacilos Gram-negativo são os agentes mais causadores de meningite. Para crianças dos 3 meses até aos 18 anos de idade, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* são os mais comuns, sendo que o *H.influenzae* é uma preocupação para crianças não-imunizadas. Já para os adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, os agentes responsáveis pela meningite são *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, ao passo que os idosos estão em riscos para estes patógenos, bem como para a *L. monocytogenes* (McPhee *et al.*, 2007).

Os principais tipos de meningite bacteriana podem ser classificados de acordo com o seu agente:

- **Meningite meningocócica** é causada pelo meningococo *Neisseria meningitidis*, um diplococo Gram-negativo com diversos serogrupos causadores de doença invasiva (A, B, C, Y, W135, entre outros); estes serogrupos são estabelecidos de acordo com as diferenças antigénicas que as bactérias apresentam nas suas cápsulas.

A doença meningocócica ocorre em todo o mundo, havendo, contudo marcadas diferenças geográficas na sua incidência e distribuição de serogrupos que causam a patologia. O serogrupo A está associado à doença epidémica em países sub-desenvolvidos, particularmente na região sub-saariana, que se estende desde o Senegal até a Etiópia, zona conhecida como “cinturão da meningite” (Figura 4).

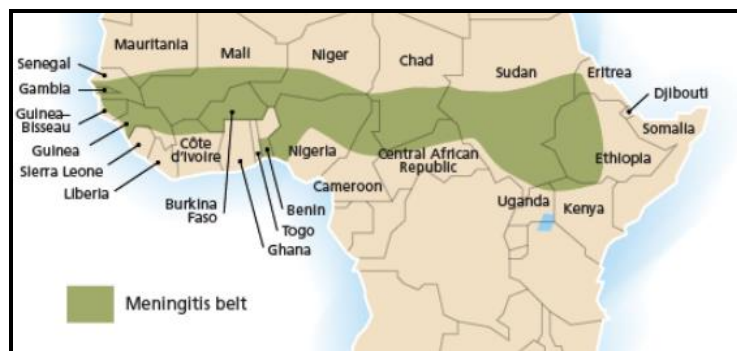


Figura 4 – Cinturão de meningite africano (Fonte: WHO, 2011).

Já em países desenvolvidos, como por exemplo nos EUA, a ocorrência da doença é endémica; os serogrupos B, C e Y são os principais causadores da patologia (Sáfadi *et al.*, 2011).

Na Europa, estima-se que o serogrupo B seja responsável por 2/3 dos casos de meningite meningocócica, contudo tem-se observado um aumento da prevalência do serogrupo C em alguns países. Pode ocorrer em qualquer idade sendo no entanto mais frequente em crianças com menos de cinco anos (Sarmiento *et al.*, 2004).

Os lactentes estão inicialmente protegidos pela transferência passiva dos anticorpos maternos, contudo essa imunidade protetora diminui por volta dos 6 meses de idade (Murray *et al.*, 2004).

A incidência desta patologia tende a ser cíclica, com preferência pelos primeiros meses do ano, podendo apresentar-se como casos isolados, surtos localizados ou epidemia.

Em Portugal, a meningite meningocócica, é uma doença de declaração obrigatória e, assim, qualquer médico que diagnostique ou suspeite de um caso de meningite meningocócica tem obrigação de o declarar (SARA, 1999).

- **Meningite provocada pelo *Haemophilus influenzae***, é causada por um bacilo Gram-negativo, pequeno e pleomórfico. A vacina conjugada contra o *H. influenzae* tipo b representou o primeiro passo com vista à eliminação da doença, como já referido, contudo, e uma vez que ocorreu uma diminuição drástica do número de casos provocados por este agente patogénico, será que outros microrganismos se poderão “apoderar” do espaço deixado vago pelo *H. influenzae*; segundo vários estudos pensa-se que sim, uma vez que houve um aumento do número de casos provocados por *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* (Sarmiento *et al.*, 2004).

Segundo Brouwer, antes da disponibilidade das vacinas conjugadas contra o *H. influenzae*, este era responsável por 45 a 48% de todos os casos de meningite; agora é responsável por cerca de 7%.

Esta patologia é mais frequente em lactentes e crianças com idade entre os três meses e os três anos, sendo rara após os cinco (Brouwer *et al.*, 2010). A sua incidência é sazonal, com preferência pela Primavera e Outono (SARA, 1999).

Em países onde a vacinação contra esta bactéria é generalizada, a incidência é desprezível, mas continua a ser uma doença importante nos demais países (Brouwer *et al.*, 2010).

Em Portugal, e desde Janeiro de 1999, as infeções meníngeas por Hib, são doenças de declaração obrigatória (SARA, 1999).

- **Meningite pneumocócica** é causada pelo pneumococo *Streptococcus pneumoniae*, um diplococo Gram-positivo causador de taxas de mortalidade elevadas, e de sequelas graves (Barichello *et al.*, 2012).

O pneumococo é a causa mais grave de meningite bacteriana apresentando valores que variam entre 20 a 30% de mortalidade e uma taxa de cerca de 40% de complicações intracranianas, como o edema cerebral, hidrocefalia e hemorragia intracraniana. Mesmo

os pacientes com boa recuperação podem apresentar sequelas e cerca de um terço dos pacientes ficam com deficiências cognitivas. Estes prejuízos consistem em lentidão cognitiva, surdez, cegueira, deficiências neuropsiquiátricas, paralisia cerebral, convulsões e atraso mental (Barichello *et al.*, 2012).

A doença é mais frequente em lactentes e idosos; o reservatório do microrganismo é o homem e a sua distribuição é universal (SARA, 1999).

Estas infecções predominam nos primeiros anos de vida e são frequentemente acompanhadas por infecções pulmonares, otites e sinusites. Em relação a este agente a grande preocupação atual prende-se com a crescente resistência bacteriana que se tem desenvolvido nos últimos anos, inicialmente à penicilina, mas também a outros antibióticos, como por exemplo, às cefalosporinas de 3ª geração.

Apesar da resistência bacteriana, a letalidade pode ser reduzida com imunização, usando-se vacinas conjugadas contra os serotipos mais frequentes (Brouwer *et al.*, 2010).

- **Meningite provocada pelo *Listeria monocytogenes*** é causada por um bastonete Gram-positivo curto e não formador de esporos.

Causa meningite em lactentes e em adultos portadores de doenças crônicas, como doenças renais (diálise e transplantados), cancro, alcoolismo crônico. A doença tem alto índice de mortalidade, entre 30 e 60%, especialmente em pacientes idosos com condições malignas (Lee *et al.*, 2010).

A transmissão da bactéria ocorre por contacto direto com animais ou alimentos contaminados ou diretamente da mãe para o feto. Surge essencialmente no verão, embora também possa aparecer esporadicamente durante todo o ano (Ferreira e Sousa, 2000).

Nos últimos anos a incidência da doença invasiva causada por *L. monocytogenes* tem vindo a diminuir, muito provavelmente devido a uma redução da contaminação de alimentos (Brouwer *et al.*, 2010).

VI. Fisiopatologia

Os agentes patogénicos causadores da meningite bacteriana aproveitam as características específicas do sistema imune do SNC, replicam-se e induzem a replicação. A marca registada da meningite bacteriana é o recrutamento de leucócitos altamente ativados no LCR (Faria *et al.*, 1999).

A patogenia da meningite bacteriana engloba uma série de eventos, nos quais os microrganismos virulentos conseguem superar os mecanismos de defesa do hospedeiro. A grande maioria dos casos de meningites bacterianas começa com uma colonização bacteriana da nasofaringe; contudo existem exceções como por exemplo a *L. monocytogenes* que entra na corrente sanguínea através da ingestão de alimentos contaminados (McPhee *et al.*, 2007).

Após a colonização da nasofaringe, a bactéria adere ao epitélio local e atravessa a mucosa, sobrevivendo aos mecanismos locais de defesa, graças ao importante papel dos seus fatores de virulência, entre os quais, a cápsula polissacarídea, as fímbrias e os pílís (Verlangieri *et al.*, 2008).

No processo de invasão da mucosa, as bactérias começam por secretar enzimas específicas, como IgA proteases, que vão ter a capacidade de clivar e inativar a molécula IgA local e, de seguida agredem as células epiteliais do aparelho respiratório levando a que ocorra a perda de atividade ciliar desse epitélio, ou seja, a IgA proteases inativa os anticorpos do hospedeiro, facilitando a aderência da bactéria à mucosa. Muitos dos microrganismos causais também possuem características de superfície que aumentam a colonização da mucosa, por exemplo o *N. meningitidis* tem a capacidade de se prender às células epiteliais com a ajuda de fímbrias (Faria *et al.*, 1999).

Uma vez ultrapassada a barreira mucosa da nasofaringe, as bactérias entram na corrente sanguínea, e aí precisam de vencer os mecanismos de defesa do hospedeiro para sobreviverem e assim conseguirem atingir o SNC (McPhee *et al.*, 2007).

A capacidade da bactéria em sobreviver encontra-se relacionada com a sua cápsula, que apresenta propriedades anti-fagocitárias capazes de evitar as defesas do hospedeiro.

Pode-se dizer que a cápsula bacteriana, um ponto comum entre o *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, é o fator de virulência mais importante neste contexto.

As defesas que o hospedeiro apresenta para contrapor os efeitos protetores da cápsula bacteriana passam pela ativação de C3b, opsonização, fagocitose e expurgação intravascular do organismo (Faria *et al.*, 1999).

De seguida, as bactérias invadem o SNC através de mecanismos desconhecidos. Contudo, existem alguns estudos que sugerem que estas acedem ao SNC através do plexo coróide uma vez que se julga que as células do plexo coróide e os capilares cerebrais possuem recetores para a aderência das bactérias de forma a que estas possam ser transportadas para o espaço subaracnóideo. No espaço subaracnóideo as bactérias encontram condições mais do que favoráveis para a sua replicação, uma vez que este espaço se encontra desprovido de mecanismos de defesa com capacidade para controlar a infeção (McPhee *et al.*, 2007).

Com a replicação das bactérias no espaço subaracnóideo, estas vão libertar componentes subcapsulares ativos, (como por exemplo lipopolissacarídeos, ácido teicóico e peptidoglicano no caso de *Streptococcus pneumoniae* e endotoxina lipooligosacarádeo (LOS), no caso de *Neisseria meningitidis*) responsáveis pela inflamação das meninges. Estes vão estimular a produção de IL-1 pelos monócitos e produção de TNF pelos macrófagos, astrócitos, células microgliais e endoteliais do SNC, que agem de uma forma sinérgica de forma a induzirem as respostas inflamatórias.

Pensa-se que os principais mediadores do processo inflamatório sejam a IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF). Estes aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e ativam ainda mais células do sistema imunitário, aumentando o seu número no LCR, o que, conseqüentemente aumenta o número de proteínas aí presentes (Faria *et al.*, 1999; Verlangieri *et al.*, 2008).

A compreensão da fisiopatologia da meningite bacteriana tem implicações terapêuticas. A terapia antibiótica bactericida é necessária para que o tratamento efetuado seja eficaz,

contudo, a morte rápida das bactérias faz com que haja a liberação de fragmentos bacterianos inflamatórios que levam à exacerbação da inflamação e ao edema cerebral. A importância da resposta imune para desencadear o edema cerebral tem levado vários investigadores a estudar o papel do uso de anti-inflamatórios adjuvantes no tratamento da meningite bacteriana (McPhee *et al.*, 2007). Pensa-se que os efeitos mais nefastos das meningites bacterianas decorrem da extrema inflamação e não da ação das bactérias *per se*.

VII. Patogénese

1) *Neisseria meningitidis*

- *Descrição*

Neisseria meningitidis é um diplococo imóvel, Gram-negativo, com forma de feijão disposto aos pares (figura 5), pertencente à família *Neissereaceae* juntamente com os géneros *Branhamella*, *Moraxella*, *Kingella* e *Acinetobacter* (Sáfadi *et al.*, 2011). Esta bactéria é caracterizada como sendo aeróbia, oxidase-positivo, não esporulada, fermentadora da glicose e maltose (característica que nos permite distingui-la das outras espécies de *Neisseria*), possui cápsula e fímbrias (figura 6) (Caesar *et al.*, 2013; Ferreira e Sousa, 2000).

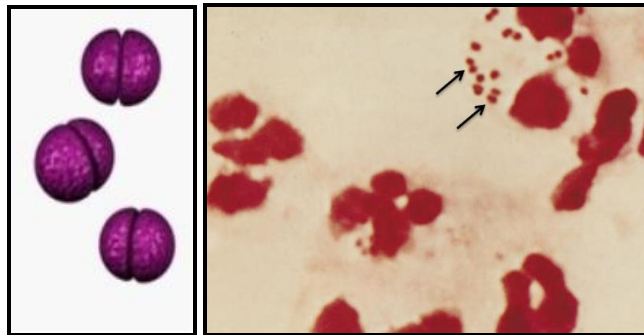


Figura 5 - Diplococos de *Neisseria meningitidis* (Fonte: www.bacteriaainphotos.com ; WHO, 2011).

Os meningococos crescem bem em gelose sangue, gelose chocolate e meio de Muller-Hinton. Em meio sólido, as colónias de meningococos são convexas, transparentes, não pigmentadas, não hemolíticas e com aproximadamente 1 a 5 mm de diâmetro (Gagliani *et al.*, 2011). O seu crescimento é potencializado numa atmosfera húmida, com temperaturas entre 35 a 37°C e com CO₂ a 5% (Jawetz *et al.*, 2005).

A identificação de *N. meningitidis* também pode ser baseada na observação de possíveis reações, devidas à utilização da glucose, maltose, lactose ou açúcar por parte da bactéria. Verifica-se que *N. meningitidis* utiliza a glucose e a maltose, com produção de ácido (Ferreira e Sousa, 2000).

O ser humano é o único hospedeiro natural da *Neisseria meningitidis*, cujo reservatório é a orofaringe e a nasofaringe, sendo a maioria dos serotipos colonizadores não capsulados e pouco virulentos. As taxas de colonização da orofaringe variam entre 2% em crianças que não frequentam o infantário e 37% em adolescentes (Cotrim *et al.*, 2011).

Considera-se que o contacto direto é o único meio de transmissão, dada a fragilidade da bactéria fora do organismo humano; a bactéria aloja-se no tracto respiratório superior, sendo transmitida de pessoa a pessoa através de gotículas e secreções rinofaríngeas; a sua transmissão é favorecida pela tosse, espirros, beijos e pela proximidade física. A sua transmissão persiste até que o meningococo desapareça da nasofaringe; em geral, o contágio deixa de existir 24 horas após o início de terapêutica eficaz.

O período de incubação normalmente oscila entre 1 a 10 dias, mas, em geral, não ultrapassa os 4 dias (SARA, 1999).

A composição antigénica da cápsula polissacarídea permite a classificação do meningococo em treze diferentes serogrupos: A, B, C, D, H, I, K, L, W135, X, Y, Z e 29E (Sáfadi *et al.*, 2011); destes, cinco são responsáveis pela maioria da doença invasiva (meningite): serogrupos A, B, C, Y e W135. Muito esporadicamente e recentemente têm sido isoladas estirpes invasivas do serogrupo 29E, Z ou X. Em Portugal a doença invasiva predominante é causada pelos serogrupos B e C (Cotrim *et al.*, 2011).

A membrana externa do meningococo é constituída por lipopolissacarídeos e proteínas (Classe 1, 2 ou 3) que se situam na dupla camada lipídica (figura 6) e que são importantes na patogénese da doença meningocócica. A dupla membrana lipídica do meningococo é característica da bactéria Gram-negativo (Caesar *et al.*, 2013).

A cápsula meningocócica é crucial para determinar o serogrupo infetante, bem como para evitar uma potencial epidemia; esta estrutura é ainda importante para a invasão do LCR e indução da resposta inflamatória (Caesar *et al.*, 2013).

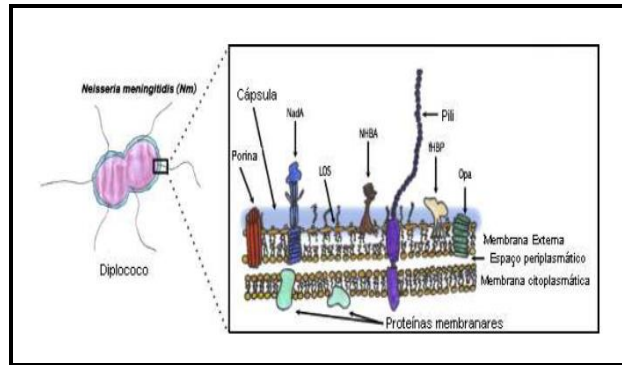


Figura 6 - Estrutura de *Neisseria meningitidis* (adaptado de Caesar *et al.*, 2013).

Estruturalmente, a *Neisseria meningitidis* apresenta variações na expressão e estrutura antigénica do seu polissacarídeo capsular e nas proteínas da membrana externa, sendo capaz de promover troca de material genético entre bactérias. Esta característica permite-lhe fenómenos de *switching* capsular, em que um serogrupo menos frequente na comunidade adquire alelos que codificam proteínas capsulares do serogrupo mais frequente (Cotrim *et al.*, 2011).

- *Mecanismo de patogénese / Fatores de virulência*

O revestimento epitelial da nasofaringe normalmente serve como barreira contra a bactéria; se os meningococos conseguirem penetrar esta barreira e entrarem na corrente sanguínea, multiplicam-se rapidamente e causam meningococemia. Se a bactéria tiver a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, pode infectar as meninges causando uma resposta inflamatória aguda resultando no aparecimento de meningite (Strohl *et al.*, 2004).

Após a colonização da nasofaringe a possibilidade de desenvolver doença meningocócica invasiva está dependente de diversos fatores, tais como:

- virulência da estirpe;
- estado imune do hospedeiro;
- capacidade de eliminação do agente da corrente sanguínea através da presença de anticorpos séricos mediados pela ativação do complemento, resultando na opsonização e na lise da bactéria (Sáfadi *et al.*, 2011).

A nasofaringe é a porta de entrada destes microrganismos onde se vão ligar seletivamente (recetores específicos dos pili) às células colunares não ciliadas; os meningococos desprovidos de pili apresentam menor capacidade de se ligar a essas células. De seguida, o meningococo é transportado por células especializadas, dentro de vacúolos fagocitários (que são capazes de evitar a morte intracelular) até aos espaços sub-epiteliais, protegendo a bactéria contra a fagocitose e dando origem a disseminação hematogénica. As propriedades anti-fagocíticas da cápsula polisacarídica protegem a *N.meningitidis* da destruição fagocitária. Posteriormente a bactéria vai entrar no LCR através de áreas de menor resistência como os plexos coróides, capilares cerebrais, locais de defeitos congénitos ou com trauma (figura 7). A reação inflamatória que ocorre de seguida é intensa, levando a que as meninges apresentem inflamação aguda com trombose dos vasos sanguíneos e exsudação de leucócitos polimorfonucleares, de modo que a superfície do cérebro fique coberta com um espesso exsudado purulento; pode ocorrer também interferência com o fluxo do LCR produzindo hidrocefalia (Murray *et al.*, 2004; Caesar *et al.*, 2013).

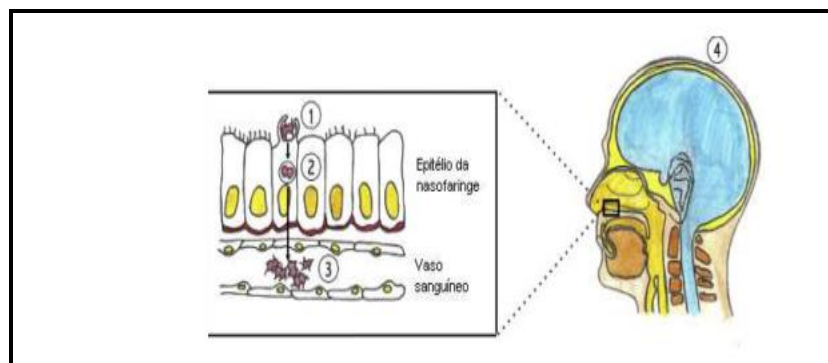


Figura 7 - Mecanismo de patogénese de *Neisseria meningitidis*: 1.Fixação da bactéria à mucosa; 2. Passagem da bactéria através das células para que ocorra invasão sanguínea; 3.Replicação da bactéria; 4. Passagem para a BHE e infecção das meninges (adaptado de Caesar *et al.*, 2013).

A endotoxina lipooligossacarídeo (LOS) presente na membrana externa intervém na maioria das complicações/manifestações clínicas, podendo levar ao surgimento de lesão endotelial, inflamação da parede dos vasos, trombose e coagulação intravascular disseminada (Murray *et al.*, 2004).

A doença meningocócica ocorre na ausência de anticorpos específicos dirigidos contra os antígenos polisacarídicos da cápsula e outros antígenos expressos pela bactéria, pela inibição da ação bactericida do soro por um anticorpo IgA bloqueador ou pela deficiência de componentes do complemento (C5, C6, C7 e C8) (Murray *et al.*, 2004).

Existem outros fatores genéticos que aumentam a suscetibilidade em desenvolver esta patologia e são encontrados nos antagonistas do recetor da interleucina-1, moléculas de adesão da nasofaringe e nas proteínas do surfactante (Brouwer *et al.*, 2010).

É importante referir que a atividade bactericida também requer a existência do complemento e que quando existe uma deficiência dos componentes C5, C6, C7 ou C8 do sistema do complemento existe um risco de cerca de 6000 vezes maior de adquirir doença meningocócica (Murray *et al.*, 2004).

2) *Haemophilus influenzae*

- *Descrição*

O *Haemophilus influenzae* pertence à família *Pasteurellaceae*, é um bacilo Gram-negativo (variando de cocobacilo a filamentos longos e finos), pleomórfico, podendo ser capsulado ou não capsulado (figura 8). O *H. influenzae* é um organismo exigente que cresce melhor a 35-37°C com aproximadamente 5% de CO₂ e requer hemina (fator X) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (fator V) para o seu crescimento (Jawetz *et al.*, 2005).

O meio de cultura mais utilizado para o crescimento de *H. influenzae* é o agar-chocolate, contendo hemina e NAD⁺ (Strohl *et al.*, 2004). Neste meio de cultura, as colônias aparecem grandes, redondas, lisas, convexas e opacas. Estirpes encapsuladas têm aspeto mucoidal e as colônias são menores e acinzentadas. O *H. influenzae* produz indol com um cheiro pungente, contudo as placas não devem ser abertas para se sentir o cheiro das culturas (CDC, 1998).

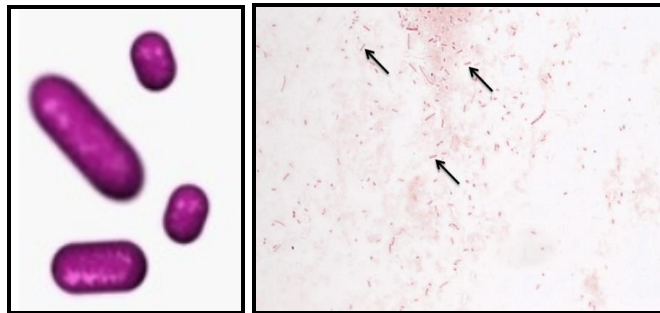


Figura 8 – Bacilos Gram-negativo de *Haemophilus influenzae* (Fonte: www.bacteriainphotos.com; WHO,2011).

As estirpes não capsuladas, menos virulentas que as capsuladas, são causas raras de doença invasiva; o *H. influenzae* encapsulado contém polissacarídeos capsulares; existem seis tipos, antigenicamente distintos, sendo classificados de a, b, c, d, e, f (Silva *et al.*, 2010); o antígeno capsular tipo b é uma polirribose-ribitol-fosfato e encontra-se associado à doença mais invasiva, a meningite (Jawetz *et al.*, 2005).

O *Haemophilus influenzae* encontra-se na nasofaringe de 60 a 90% das crianças e adultos saudáveis; a colonização assintomática do trato respiratório superior no ser

humano ocorre sobretudo com estirpes não capsuladas; as estirpes não capsuladas raramente causam doença invasiva, como bacteriemia, meningite, septicemia neonatal entre outras. Contudo, existem fatores que contribuem para um risco aumentado de doença invasiva, como por exemplo, a exposição a portadores de *Haemophilus influenza* tipo b e, por outro lado a presença de fatores fragilizantes do hospedeiro, nomeadamente quebra das barreiras anatómicas ou alterações imunológicas transitórias (Silva *et al.*, 2010).

A infecção transmite-se por contacto direto, de pessoa a pessoa, através de gotículas e secreções nasofaríngeas de doentes ou portadores assintomáticos (tosse, espirros, beijos e proximidade física); pensa-se que tem um período de incubação curto, normalmente, entre 2 a 4 dias. A sua transmissão ocorre enquanto o microrganismo estiver presente, o que pode corresponder a um período de longa duração; em geral, deixa de ser transmissível ao fim de 24 a 48 horas após o início de terapêutica eficaz (SARA, 1999).

- *Mecanismo de patogénese / Fatores de virulência*

O *H. influenzae* penetra através do trato respiratório, podendo ocorrer extensão local do microrganismo, com comprometimento dos seios da face e do ouvido médio ou podem atingir a corrente sanguínea e serem transportados até às meninges ou até, embora com menos frequência podem instalar-se nas articulações onde causam artrite séptica (Jawetz *et al.*, 2005).

Estruturalmente, o *H. influenzae* apresenta uma série de fatores de virulência que o vão ajudar na colonização e na sua continuidade no hospedeiro, incluindo cápsula, lipooligossacarídeos (LOS), peptidoglicano, fímbrias, proteínas de membrana externa e proteínas secretadas (figura 9) (Moxon *et al.*, 1994).

A cápsula da bactéria é constituída por um polissacarídeo de alta massa molecular, cuja estrutura vai definir o seu serotipo; a cápsula do serotipo b, o único com interesse médico, é composta por unidades de poliribosil-ribitol-fosfato (PRP) sendo considerado o maior fator de virulência do microrganismo. Esta interfere na fagocitose, auxilia na

invasão de outros locais favorecendo a colonização e apresenta também uma baixa antigenicidade, que não ativa a resposta imune do complemento auxiliando a invasão sanguínea e do LCR. As estruturas como as fímbrias, que se encontram na membrana externa da bactéria, facilitam o processo de colonização e proliferação (Moxon *et al.*, 1994).

O LOS é igualmente um fator importante na contribuição para a patogenicidade deste microrganismo; apresenta a capacidade de induzir inflamação das meninges bem como a sua presença parece estar relacionada com a diversidade antigénica permitindo assim que a bactéria consiga escapar à resposta imune do hospedeiro.

O *H. influenzae* expressa também várias proteínas (IgA1 proteases) que se localizam na membrana externa, e que são dirigidas para a imunoglobulina A1, interferindo desta forma com a imunidade humoral e facilitando a colonização das mucosas (Moxon *et al.*, 1994).

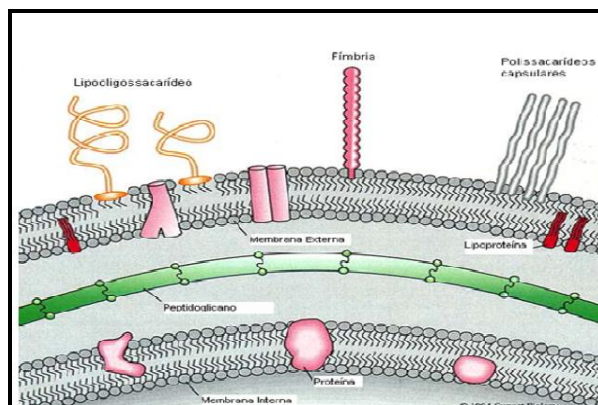


Figura 9 - Estrutura do *Haemophilus influenzae* com os seus fatores de virulência (adaptado de Moxon *et al.*, 1994).

3) *Streptococcus pneumoniae*

- *Descrição*

O *Streptococcus pneumoniae* também chamado de pneumococo pertence à família *Streptococcaceae*; são cocos Gram-positivo, imóveis, esféricos e capsulados, apresentam forma de lanceta e normalmente dispõem-se dois a dois (diplococos), podendo apresentar-se também em pequenas cadeias (figura 10). São bactérias anaeróbias facultativas e alfa-hemolíticas. São fastidiosas e rotineiramente são cultivadas em ágar-sangue e o seu crescimento é intensificado na presença de CO₂ a 5-10% (Strohl *et al.*, 2004).

Em ágar-sangue, as colônias de *S.pneumoniae* aparecem pequenas, cinzentas, por vezes com aspeto mucoidal, produzindo, caracteristicamente, uma zona de alfa-hemólise (verde) (CDC, 1998).

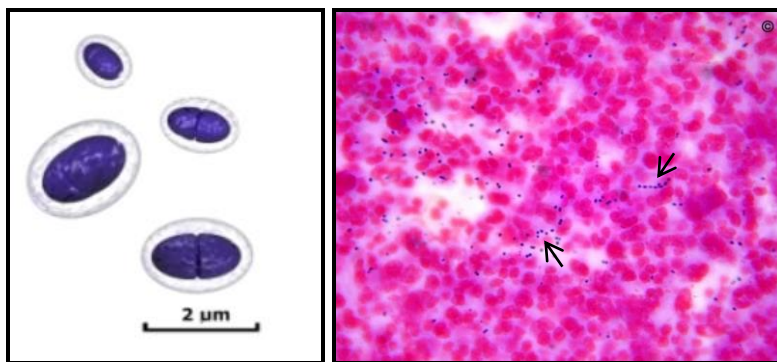


Figura 10 – Diplococos de *Streptococcus pneumoniae* (Fonte: www.bacteriainphotos.com).

Não é difícil isolar o *S. pneumoniae* de amostras de LCR, a menos que já tenha sido iniciada antibioterapia antes da colheita da amostra. Para cerca de metade dos pacientes infetados que tenham recebido, até mesmo uma única dose de antibiótico a cultura vai ser negativa (Murray *et al.*, 2004).

O *S. pneumoniae* pode ser classificado em mais de 90 tipos de serotipos diferentes, sendo que os mais prevalentes são 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. A cápsula bacteriana do *S. pneumoniae* está na base de classificação dos serotipos referidos anteriormente.

São responsáveis por pneumonias e otites médias, bem como representam uma causa importante de meningite, bacteriemia e septicemia (Faria *et al.*, 1999).

É um organismo que faz parte da microflora normal de um indivíduo; o habitat do pneumococo é a mucosa da nasofaringe humana. A bactéria transmite-se por contacto direto, através de gotículas, ou por contacto indireto, através de objetos contaminados com secreções das vias respiratórias (SARA, 1999).

- *Mecanismo de patogénese / Fatores de virulência*

A infeção causada pelo *Streptococcus pneumoniae* caracteriza-se por ser purulenta afetando a pia-máter, a aracnoide e o espaço subaracnoide. A resposta inflamatória intensa que provoca contribui para o aumento das sequelas neurológicas (Barichello *et al.*, 2012).

A infeção inicia-se com a colonização da nasofaringe pela bactéria, seguida de invasão, bacteriémia e passagem através da barreira hematoencefálica. A colonização da nasofaringe dá-se pela capacidade que a bactéria tem em degradar o muco.

Para poder colonizar o seu nicho, este apresenta a capacidade de produção de várias exotoxinas, com competência para diminuir as células epiteliais ciliadas e aumentar a aderência bacteriana; *S. pneumoniae* consegue também aderir às células da nasofaringe humana através da fosforilcolina, pois esta estrutura é reconhecida, quer pelas adesinas bacterianas, como a proteína A de ligação à colina (CbpA), quer pelos recetores das células epiteliais do trato respiratório (Rieux, 2001).

É importante referir também que a fosforilcolina presente na parede celular da bactéria, apresenta a capacidade de se ligar ao fator de ativação fosfodiesterase, permitindo desta forma a entrada das bactérias nas células do hospedeiro, ficando protegidas da opsonização e da fagocitose (Barichello *et al.*, 2012).

A parede do pneumococo é constituída por três estruturas associadas: peptidoglicano, ácido teicóico e ácido lipoteicóico (LTA); o peptidoglicano e o ácido teicóico activam a via alternativa do complemento, produzindo citocinas - C5a, que medeiam o processo inflamatório; o pneumococo também expressa as enzimas do N-acetilglucosamina-desacetilase A e O-acetil-transferase; produz igualmente IgA1 protease que cliva IgA, a

principal classe de Ig em secreções, promovendo a ligação à mucosa respiratória (Barichello *et al.*, 2012).

A cápsula bacteriana do *Streptococcus pneumoniae* é o fator de virulência mais importante; as enzimas associadas á células, pneumolisina e autolisina contribuem para a sua patogenicidade (Bingen, 2005).

A cápsula polissacarídea do *Streptococcus pneumoniae* é anti-fagocitária e antigénica, levando a que os anticorpos que atuam contra ela sejam opsonizados. As propriedades antifagocíticas da cápsula protegem as bactérias do ataque dos leucócitos polimorfonucleares, facilitando deste modo o crescimento das bactérias antes do aparecimento dos anticorpos; pensa-se que a pneumolisina, é também, um importante fator de virulência devido à sua capacidade em atacar as membranas celulares levando a que ocorra a lise celular; em relação à autolisina, esta está presente na parede celular bacteriana, estando quase sempre inativa. Contudo é facilmente ativada (p.ex., antibióticos β -lactâmicos) levando à lise celular; esta lise celular resulta, provavelmente da ação não controlada das proteínas que “remodelam” a parede celular. Desta forma, podemos dizer que a autolisina é responsável pela libertação dos fatores de virulência intracelulares, como por exemplo, a pneumolisina (Strohl *et al.*, 2004).

A figura 11 esquematiza os vários fatores de virulência presentes em *S. pneumoniae*.

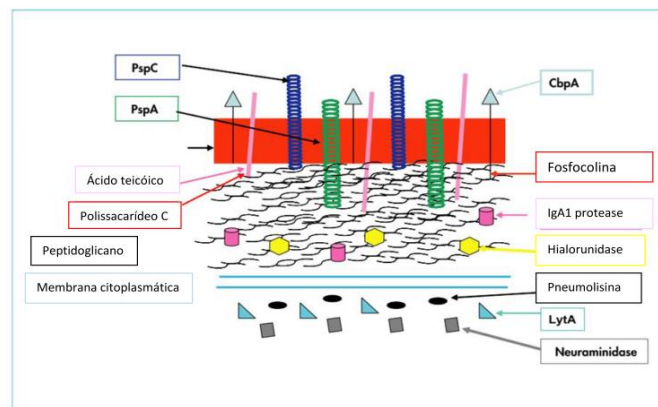


Figura 11 - Fatores de virulência do *Streptococcus pneumoniae* (adaptado de Bingen, 2005).

No LCR, a multiplicação de *S. pneumoniae* é rápida, devido à ausência de opsoninas, neutrófilos, imunoglobulinas e poder bactericida natural (Bingen, 2005).

Como já foi dito uma das sequelas deste tipo de infecção é a lesão neuronal (na qual ocorre apoptose neuronal, especialmente no hipocampo) que é causada pela reação inflamatória forte e pelos efeitos diretos do *Streptococcus pneumoniae*.

4) *Listeria monocytogenes*

- *Descrição*

O género *Listeria* é formado por sete espécies sendo a *Listeria monocytogenes* o único patógeno humano; pertence à família *Listeriaceae*. É um pequeno bacilo Gram-positivo, fracamente beta-hemolítico, não formador de esporos e que aparece isolado, aos pares ou em pequenas cadeias (figura 12). Os microrganismos são móveis à temperatura ambiente, mas não a 37°C, e exibem uma motilidade característica em saltos (Murray *et al.*, 2004).

O microrganismo é um anaeróbio facultativo, catalase positivo e móvel; tem a capacidade de produzir ácido mas não gás a partir de uma variedade de carboidratos (Jawetz *et al.*, 2005). A mobilidade característica dos microrganismos em meio líquido ou em ágar semi-sólido também é útil para a sua identificação preliminar. Na coloração de Gram do LCR é difícil mostrar a presença destes microrganismos, visto que normalmente estão presentes abaixo do limite de deteção (Murray *et al.*, 2004).

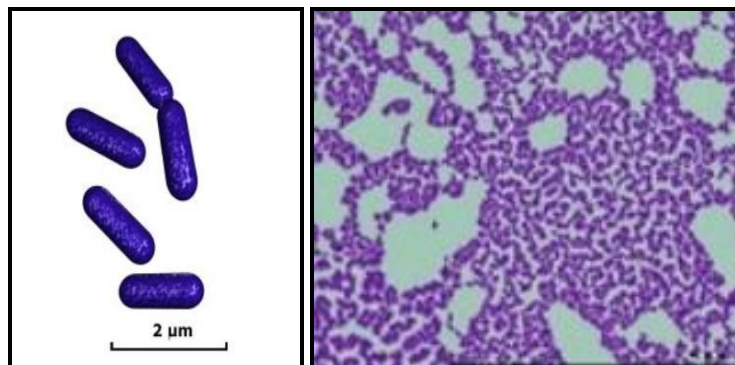


Figura 12 – Bacilos de *Listeria monocytogenes* (Fonte: www.bacteriainphotos.com).

Esta bactéria cresce na maioria dos meios convencionais de laboratório, como por exemplo em meio de Mueller-Hinton; são observadas colónias redondas e pequenas após um período de incubação que varia de um a dois dias. A identificação é facilitada quando as culturas são feitas em gelose contendo sangue de carneiro, devido à possível observação da zona característica da hemólise (Murray *et al.*, 2004).

Esta patologia transmite-se principalmente através de alimentos contaminados, sendo uma causa infrequente de doença na população em geral. É muitas vezes encontrada no ambiente natural como por exemplo em rios, solo, animais selvagens ou domésticos, gado e normalmente causa infecção em humanos através da ingestão de alimentos contaminados (Lee *et al.*, 2010).

De entre as infecções causadas por alimentos, a *Listeria* é bastante diferente das enterites provocadas por outras bactérias.

Este tipo de infecção normalmente é encontrada em paciente imunocomprometidos, mulheres grávidas, recém-nascidos e idosos; contudo é uma infecção bastante rara em crianças saudáveis. O período de incubação é variável; em casos de surtos, estes apresentam um período de incubação de 3 a 7 dias após uma exposição à bactéria, contudo o período médio de incubação é estimado em cerca de 3 semanas.

Listeria monocytogenes é responsável pelo surgimento de infecção no sistema nervoso central, endocardite e septicemia em pacientes transplantados, bem como em doentes imunossuprimidos e com patologia maligna.

Se a infecção ocorrer durante uma gravidez pode causar aborto, sepsis e parto prematuro; se ocorrer em bebés normalmente causa meningoencefalite, conjuntivite e pneumonia. Invade principalmente o tronco cerebral e muitas vezes é acompanhada de hidrocefalia aguda (Lee *et al.*, 2010).

- *Mecanismo de patogénese / Fatores de virulência*

O ciclo de infecção de *L. monocytogenes* é regulado por várias proteínas, tais como internalina A e internalina B, hemolisina (conhecida como listeriolisina O ou LLO), fosfolipase C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC), fosfolipase C específica de fosfatidilcolina (PC-PLC) e a proteína de polimerização actina (ACTA) (Murray *et al.*, 2004 e Jawetz *et al.*, 2005).

O intestino humano é o ponto de entrada de *L. monocytogenes* no organismo, através das células epiteliais do ápice das microvilosidades. Posteriormente, estas bactérias difundem-se, não só pelo interior das células epiteliais, como também de uma célula para outra.

Listeria monocytogenes apresenta a capacidade de invadir uma série de células hospedeiras, tais como, macrófagos, células epiteliais e células parenquimatosas efetuando este processo por fagocitose (Lee *et al.*, 2010). A entrada nestas células é mediada por uma família de seis ou mais proteínas ricas em leucina, as internalinas; as internalinas vão interagir com recetores glicoproteicos que existem na superfície das células hospedeiras. Após a fagocitose, a bactéria é envolvida num fagolisossomo, onde o baixo pH vai levar a bactéria a produzir listeriolisina O e duas diferentes enzimas fosfolipases C; a listeriolisina O vai provocar a lise da membrana do fagolisossomo de forma a que os microrganismos escapem para o citoplasma da células, proliferem e induzam a polimerização da actina na célula do hospedeiro. Posteriormente a bactéria é empurrada para a membrana celular onde se vai formar uma saliência chamada filopodo empurrando a bactéria para a célula adjacente, recomeçando todo o ciclo (Murray *et al.*, 2004 e Jawetz *et al.*, 2005).

Isto é vantajoso para a bactéria uma vez que se pode “esconder” no interior da célula hospedeira ficando deste modo protegida das reações imunológicas (Lee *et al.*, 2010).

A bactéria pode assim migrar de uma célula para a outra sem se expor a anticorpos, complemento ou células polimorfonucleares (Murray *et al.*, 2004).

Listeria monocytogenes apresenta uma elevada “afinidade” para células endoteliais situadas em microvasos cerebrais afetando os glóbulos brancos levando a reações inflamatórias graves capazes de provocar graves sequelas (Lee *et al.*, 2010).

VIII. Diagnóstico e Características Clínicas

O diagnóstico e o tratamento de meningites bacterianas é um ponto crítico e decisivo para se conseguir uma elevada taxa de sucesso, ou seja, o diagnóstico precoce e a instituição imediata da terapêutica são condições imprescindíveis para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a esta patologia.

Para que isto seja possível é imperativo que se proceda ao diagnóstico clínico e laboratorial.

1) Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da meningite bacteriana é difícil de efetuar uma vez, que os sintomas e sinais muitas vezes não são específicos, principalmente em bebês. Os sintomas podem incluir alta temperatura, recusa alimentar, vômitos, letargia, apatia e irritabilidade. Nesta faixa etária os sinais de irritação meníngea não são frequentes, podendo surgir apenas numa fase mais avançada da doença.

As crianças maiores costumam manifestar a doença com a clássica tríade: cefaleia, vômitos e febre, de início agudo ou insidioso, a que se junta normalmente a fotofobia bem como sonolência e letargia; aqui ao contrário do que se sucede em bebês os sinais de irritação meníngea estão presentes: rigidez da nuca (meningismo), sinal de Brudzinski (flexão involuntária dos membros inferiores quando o pescoço é fletido) e sinal de Kernig (ao flexionar a perna num ângulo de 90° com o quadril, torna-se impossível estendê-la a mais de 135°) (figura 13) (McPhee *et al.*, 2007).



Figura 13 - Sinais de irritação meníngea. (Fonte:
<http://www.medicinageriatrica.com.br/2012/05/12/sinal-de-brudzinski/>;
<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/sinal-de-kernig/>).

Os adultos geralmente apresentam sintomas e sinais de irritação meníngea e inflamação do parênquima cerebral. No entanto, apenas uma minoria apresenta tríade clássica de febre, alteração do estado mental e rigidez da nuca (Brouwer *et al.*, 2010).

É importante salientar que muitos dos sintomas das meningites virais são semelhantes aos da meningite bacteriana; existem sinais e sintomas que permitem diferencia-las das restantes, entre os quais:

- Sinais de Kernig e Brudzinski estão sempre presentes;
- Há sinais de disfunção cerebral, como confusão mental, delírio e alteração do estado de consciência (com letargia que pode evoluir para coma). É possível também que ocorram convulsões, em cerca de um terço dos casos;
- Pode existir paralisia de pares craneanos, nomeadamente dos III, IV, VI e VII;
- Finalmente, à meningite por *Neisseria meningitidis* pode estar associado, em 50% dos casos, um exantema que, apesar de inicialmente eritematoso e macular, evolui para petéquias e, finalmente, púrpura (Jawetz *et al.*, 2005).

A meningite bacteriana é uma infeção potencialmente grave pelo risco de complicações e sequelas a longo prazo. A gravidade depende não só do agente etiológico mas também de fatores relacionados com o hospedeiro, como estados de imunossupressão, traumatismos penetrantes da cabeça, fístulas do LCR, entre outros (Ferreira *et al.*, 2009).

Quando existem sinais e sintomas sugestivos de meningite é imperativo para se estabelecer o diagnóstico, que se proceda à realização de uma punção lombar com recolha de LCR; as contraindicações à realização da punção lombar são raras, devendo apenas ser evitada quando existe importante comprometimento cardiorrespiratório, suspeita de hipertensão intracraniana com sinais de edema papilar e infeção no local da punção.

Antes da punção lombar, a pele do paciente deve ser desinfetada com álcool bem como ter todos os cuidados de assepsia, sendo posteriormente recolhido o LCR para tubos estéreis e com tampa de rosca. Para isso, insere-se uma agulha fina na parte interior do canal medular, através da dura-máter, normalmente entre a terceira, quarta ou quinta

vértebra lombar (figura 14); a primeira aparição e a pressão do líquido podem ser já indicadores de infecção; embora não seja um procedimento complicado, requer algumas precauções para não comprimir a medula com a retirada muito rápida do líquido, bem como ter cuidado de forma a não danificar o tecido neural (Straus *et al.*, 2006).

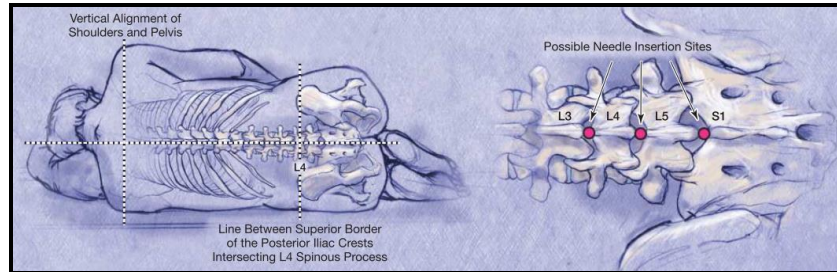


Figura 14 -Punção lombar (adaptado de Straus *et al.*, 2006).

A boa qualidade da amostra destinada à análise laboratorial garante a confiabilidade dos resultados. É importante que o LCR seja recolhido sem anticoagulantes e para três tubos estéreis e devidamente identificados com os números 1, 2 e 3 na ordem em que são obtidos; a amostra do primeiro tubo deverá ser usada para a realização das análises bioquímicas e serológicas. O segundo será utilizado para os exames microbiológicos, e o terceiro destina-se às contagens celulares (Comar *et al.*, 2009).

As amostras de LCR devem ser imediatamente processadas após a colheita; em hipótese alguma a amostra deve ser refrigerada ou aquecida.

O LCR recolhido deve ser imediatamente estudado (no máximo em duas horas) para que não ocorra degradação e/ou alterações morfológicas de hemácias, leucócitos e outros tipos celulares, diminuição de glicose, aumento da concentração de proteínas e de bactérias (Faria *et al.*, 1999; Comar *et al.*, 2009).

Depois de chegar ao laboratório de microbiologia a amostra é concentrada por centrifugação, e o sedimento é usado para inoculação em meios de cultura apropriados e para preparar a coloração pelo método de Gram (Murray *et al.*, 2004). De acordo com as bactérias a serem analisadas, os meios de cultura devem ser selecionados cuidadosamente, com a finalidade de fornecer condições ideais de crescimento para os agentes patogênicos. O crescimento dos microrganismos nos diferentes meios de cultura utilizados fornece as primeiras informações para a sua identificação (Fonseca *et al.*, 2010).

2) Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico das meningites é feito, como já foi referido a partir da análise do LCR, através de meios de cultura, além de outros exames complementares. A realização da sementeira em meios de cultura apropriados e da bacterioscopia precisa são importantes para o diagnóstico e tratamento da meningite, pois permite a identificação do agente causador (Fonseca *et al.*, 2010).

São necessários seis procedimentos para o correto diagnóstico:

- Exame do LCR;
- Testes serológicos para diagnóstico rápido;
- Cultura bacteriana;
- Testes moleculares;
- Proteína C reactiva;
- Neuroimagiologia (TAC e RM) (Salgado *et al.*, 2013)

Exame do LCR

O LCR normal apresenta aspeto cristalino, límpido, números de leucócitos até $5/\text{mm}^3$ e destes, praticamente 100% linfomononucleares (linfócitos e monócitos); os adultos geralmente apresentam predominância de linfócitos sobre monócitos, enquanto que nas crianças se verifica o contrário. A presença de polimorfonucleares no LCR chama a atenção para anormalidade. Em relação ao valor das proteínas, este situa-se entre 15-45 mg/dl e o valor normal da glicose corresponde a aproximadamente 60 a 70% da glicose plasmática. Se a glicose plasmática for de 100mg/dl então a glicose no LCR normal será de aproximadamente de 65 mg/dl.

O exame do LCR tem sido usado como diagnóstico desde o final do século XIX, contribuindo significativamente para a confirmação da meningite (Comar *et al.*, 2009).

Em caso de meningite bacteriana o LCR irá apresentar-se turvo e com aumento importante do número de células às custas de leucócitos polimorfonucleares; os achados no LCR incluem também aumento marcado das proteínas, diminuição da glicose (uma vez que é consumida pelos microrganismos) e pleocitose com predomínio de neutrófilos (Fonseca *et al.*, 2010).

Testes serológicos

Os testes de detecção dos antígenos das bactérias habitualmente envolvidas na etiologia das meningites auxiliam no diagnóstico. Apresentam a vantagem de serem testes rápidos e não se alterarem com o uso prévio de antibióticos. A especificidade é boa mas a sensibilidade é limitada, ou seja, resultados negativos não excluem a possibilidade de estarmos perante um caso de meningite bacteriana (Faria *et al.*, 1999).

Nos testes de aglutinação pelo látex, são usadas partículas de látex, sensibilizadas com anti-soros específicos e que, permitem, por técnica de aglutinação rápida detetar os antígenos das bactérias em questão. São testes rápidos, que apresentam resultados em menos de 15 minutos (Brouwer *et al.*, 2010).

Cultura bacteriana

Mesmo com o avanço das técnicas moleculares, o diagnóstico microbiológico continua a ser amplamente usado e como tal, merece uma atenção especial.

A análise bacteriológica inclui a coloração de Gram (figura 15), e a inoculação em meios de cultura; a coloração de Gram é realizada recorrendo a LCR fresco não centrifugado (Fonseca *et al.*, 2010).

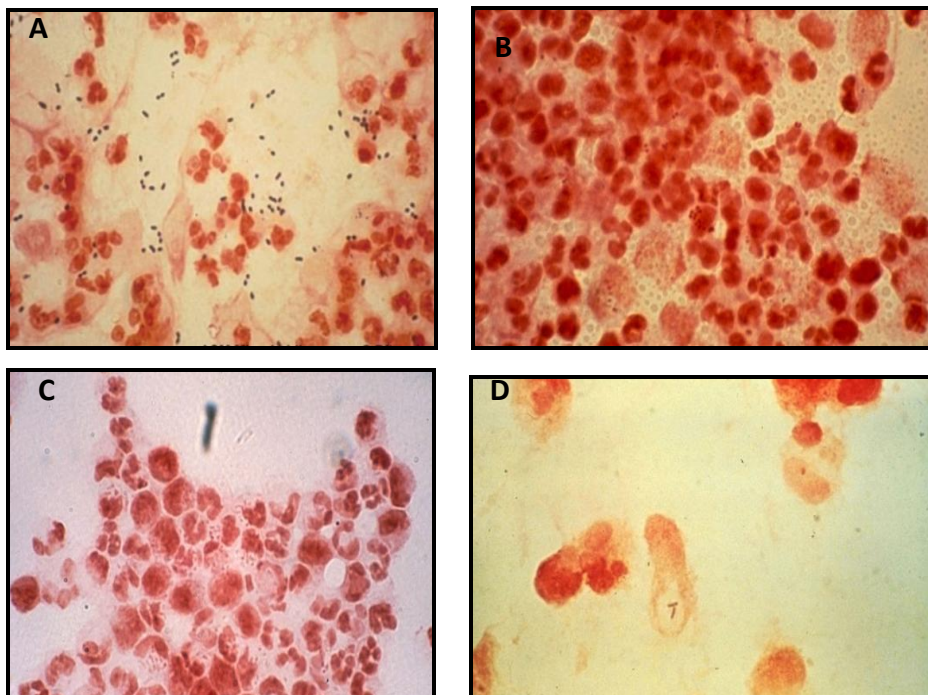


Figura 15 - Coloração de Gram do LCR: A – *S. pneumoniae*, B – *N. meningitidis*, C – *H. influenzae*, D – *L. monocytogenes* (Fonte: www.microbelibrary.org).

Os meios de cultura usados devem favorecer o crescimento de microrganismos mais comumente encontrados na meningite; os mais usados para a inoculação do LCR são gelose chocolate, gelose sangue, tioglicolato e ainda outros menos utilizados como o eosina azul de metileno (EMB) e sabouraud (Fonseca *et al.*, 2010).

É importante referir que a gelose sangue de carneiro e a gelose chocolate juntos propiciam o crescimento de quase todas as bactérias causadoras desta patologia (Jawetz *et al.*, 2005).

A gelose chocolate contém hemina (fator X) e nicotina adenina dinucleotídeo (NAD/fator V), que são substâncias indispensáveis para o crescimento de bactérias do género *Haemophilus spp.* e outras bactérias fastidiosas como a *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, que não se desenvolvem bem na gelose sangue (Fonseca *et al.*, 2010).

Se o microrganismo apresentar a forma de bacilo Gram-negativo pleomórfico e só se desenvolver em gelose chocolate e com muita dificuldade nos meios que contenham sangue, pode-se afirmar que se trata de um bacilo do género *Haemophilus*, muito provavelmente o *Haemophilus influenza*. Os testes de utilização dos fatores X e V e a prova de satelitismo são realizados para confirmar o diagnóstico (Fonseca *et al.*, 2010).

Para identificarmos a *Neisseria meningitidis* existem algumas características que devemos ter em atenção. O meningococo cresce a 37°C, de preferência em atmosfera de CO₂ e humidade, e apenas degrada a dextrose e a maltose; estas características juntamente com o teste da oxidase positivo e crescimento em gelose chocolate permitem-nos identificar sem qualquer dúvida a bactéria *Neisseria meningitidis*.

Outro meio de cultura que pode ser usado, o Thayer Martin contém, na sua base, além de nutrientes, amido de milho, que tem a função de absorver os produtos tóxicos do metabolismo das neisserias; é um meio enriquecido com fatores de crescimento, o que proporciona um desenvolvimento mais rápido da bactéria; trata-se também de um meio acrescido de suplemento de antibiótico o que favorece o crescimento da *Neisseria meningitidis* (Fonseca *et al.*, 2010).

Em relação à *Listeria*, esta bactéria cresce bem em caldo de infusão de coração bovino (BHI) ou em placas de ágar contendo 5% de sangue de coelho ou carneiro. Na gelose sangue, entre 18 a 24h, ocorre β -hemólise visível ao redor das colónias; todas as espécies de *Listeria* são produtoras de catalase. A identificação das diversas espécies faz-se pelas provas de hemólise, mobilidade, redução de nitrato e fermentação de açúcares (Fonseca *et al.*, 2010).

Testes moleculares – PCR

Existem já novos testes, como a PCR, sendo testes mais sensíveis e específicos para o diagnóstico das meningites (El Bashir *et al.*, 2003). São úteis quando os anteriores são negativos ou inconclusivos. A PCR baseia-se na capacidade de detecção do DNA dos microrganismo, vivos ou mortos, amplificando-o até uma quantidade tal que possibilite a detecção por uma sonda de DNA específica para a espécie; neste momento existem sondas disponíveis para os microrganismos mais comuns (Slaven *et al.*, 2007).

A PCR tem sido amplamente utilizada nos procedimentos laboratoriais e é, neste momento, considerada o método de escolha para o diagnóstico e caracterização molecular dos diversos agentes bacterianos responsáveis pela meningite bacteriana. Esta técnica permite a análise de um grande número de agentes patogénicos de um modo mais rápido, preciso e seguro. A maior vantagem desta metodologia em relação à utilização de meios de cultura é o facto de os resultados serem mais céleres e não é necessário o cultivo prévio do microrganismo; é igualmente importante referir a elevada sensibilidade que esta técnica apresenta uma vez que permite a detecção das bactérias mesmo em pequenas concentrações, facto geralmente encontrado em amostras clínicas de pacientes que já iniciaram a antibioterapia (Salgado *et al.*, 2013).

Proteína C Reativa

A sua dosagem é útil quando se pretende fazer o diagnóstico diferencial entre meningite viral e meningite bacteriana; esta análise apresenta boa especificidade e boa sensibilidade e mostra valores elevados quando estamos perante um caso de meningite bacteriana, mantendo os seus níveis normalizados em caso de meningite viral.

É importante referir que embora concentrações elevadas possam ser sugestivas de infeção bacteriana, estas não estabelecem o diagnóstico de meningite bacteriana (Brouwer *et al.*, 2010).

Neuroimagiologia

O exame tomográfico (TAC) deve ser solicitado nos casos em que haja suspeita de hipertensão intracraniana e na pesquisa de focos infecciosos parameníngeos (abscesso cerebral, sinusiopatias, encefalites, entre outros), devendo preferencialmente ser realizado com o uso de contraste. É útil também, em doentes com febre persistente e disfunção neurológica persistente. Também pode auxiliar o diagnóstico quando o LCR e as culturas são negativas, sendo também uma boa opção para o seguimento e avaliação do curso da doença (Hoffman *et al.*, 2009).

IX. Tratamento

O tratamento da meningite bacteriana engloba um conjunto de medidas destinadas a lutar não só contra a infecção, mas também contra o choque, coagulação intravascular disseminada, desequilíbrios eletrolíticos, hipertermia, convulsões, hipertensão intracraniana e edema cerebral.

O sucesso do tratamento antimicrobiano implica uma seleção de antibióticos que sejam eficazes contra os prováveis microrganismos; a antibioterapia deve obedecer a algumas normas gerais:

- deve ser realizada imediatamente após colheita urgente do LCR, e colheita de sangue para culturas e antibiograma ou, caso seja necessária a realização de exames imagiológicos antes da punção lombar; contudo se houver lesões purpúreas disseminadas ou alteração do estado de consciência, o antibiótico deve ser imediatamente administrado;
- devem ser usados antibióticos bactericidas, administrados por via endovenosa e em doses máximas (doses referidas como “meníngeas”), que se destinam a permitir o ultrapassar da barreira hematoencefálica;
- não se devem utilizar concomitantemente drogas bactericidas e bacteriostáticas, uma vez que as últimas podem antagonizar a ação das primeiras;
- é importante ter em atenção à farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos;
- os antibióticos devem apresentar uma boa capacidade em ultrapasse a BHE:
 - Lipossolubilidade - agentes lipofílicos passam melhor, ou seja, quanto maior a lipossolubilidade do agente antibacteriano, maior a sua capacidade em atravessar as barreiras;
 - Peso molecular – moléculas mais pequenas tem mais facilidade de penetrar no espaço liquórico quando comparadas com moléculas maiores;
 - Ligação a proteínas plasmática – a concentração ativa do antibiótico no SNC depende diretamente da sua concentração livre, ou seja, agentes que se liguem a proteínas tem mais dificuldade em atravessar as barreiras (Faria *et al.*, 1999; Lin e Sá, 2002).

De um modo geral a escolha inicial do(s) antibiótico(s) é feita de uma forma empírica, tendo como base a incidência bacteriana provável de acordo com a idade e eventualmente outras características do hospedeiro.

A antibioterapia para esta patologia tem sofrido alterações nos últimos anos; ao longo do tempo foram usados vários esquemas de antibioterapia, alguns dos quais associados a terapias adjuvantes, nomeadamente a corticoterapia. É também certo que o número de antibióticos disponíveis tem vindo a aumentar substancialmente ao longo dos tempos, contudo ainda não existe consenso quanto à duração ideal do tratamento (Pereira *et al.*, 2013).

Durante muitos anos, a associação da ampicilina com um aminoglicosídeo no período neonatal e ampicilina com cloranfenicol após os dois meses de idade foram os esquemas antimicrobianos de eleição para o tratamento empírico inicial das meningites bacterianas. Com o desenvolvimento de novas cefalosporinas e outros antibióticos com excelente atividade bactericida no SNC e com o aumento das resistências aos esquemas convencionais, o tratamento foi sofrendo alterações. Nos dias de hoje, dentre as novas opções terapêuticas temos as cefalosporinas de 3^a geração, nomeadamente a ceftriaxona (Faria *et al.*, 1999; Hoffman *et al.*, 2009).

As cefalosporinas de 3^a geração, como a ceftriaxona e cefotaxima são antibióticos β -lactâmicos, apresentando um anel β -lactâmico fundido com um anel di-hidrotiazina.

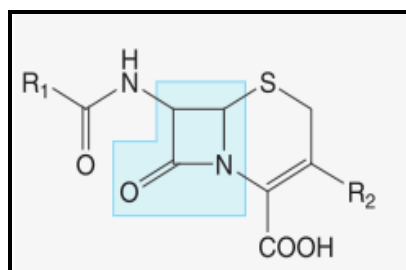


Figura 16 - Estrutura química das cefalosporinas (adaptado de Kasmar *et al.*, 2009).

Atuam na parede celular, inibindo a sua síntese e por isso são considerados antibióticos bactericidas (Ferreira e Sousa, 1998).

A parede celular é uma camada externa rígida exclusiva das espécies bacterianas. Circunda por completo a membrana citoplasmática, mantém a forma e integridade da célula e é essencial para o seu crescimento e desenvolvimento normal. O peptidoglicano é um componente da parede celular, que proporciona estabilidade mecânica, devido à sua estrutura entrelaçada, com elevados níveis de ligações cruzadas (Hardman *et al.*, 2003; Katzung, 2007).

As cefalosporinas de 3ª geração vão atuar ao nível da formação do peptidoglicano (que existe nas bactérias Gram-positivo e nas Gram-negativo), inibindo a sua biossíntese na fase terminal (Ferreira e Sousa, 1998).

A ceftriaxona e a cefotaxima apresentam uma excelente atividade contra as bactérias que frequentemente causam meningite, esterilizam rapidamente o LCR e apresentam poucos efeitos adversos. Existem muito poucas diferenças no que diz respeito à atividade bactericida que apresentam no LCR, sendo ambas consideradas drogas seguras e eficazes (Faria *et al.*, 1999). A escolha de uma, ou de outra baseia-se em geral na experiência com o uso das mesmas, apresentando a ceftriaxona vantagem sobre a cefotaxima, devido ao seu tempo de semi-vida mais prolongado o que lhe permite ser administrada numa dose única diária, bem como as ótimas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que apresenta, a alta concentração que atinge no LCR, e o facto de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica possibilitando desta forma uma rápida esterilização do LCR (Pereira *et al.*, 2013).

A cefotaxima é a mais indicada para utilização nos recém-nascidos, por não interferir com o metabolismo da bilirrubina (Infomed, 2014).

Em Portugal, a cefotaxima encontra-se comercializada sob os seguintes nomes: Antadar®, Ralopar®, Resibelacta® e Cefobetox®; já a ceftriaxona encontra-se comercializada sob o nome de Betasporina® (Infomed, 2014).

Tendo em conta a etiologia das meningites bacterianas de acordo com a faixa etária, hoje em dia é recomendado o seguinte esquema terapêutico inicial:

	Provável Patogeno	Antibioterapia empírica
Recém-nascidos	<i>Streptococcus</i> do grupo B, <i>E.coli</i> e ocasionalmente <i>Listeria monocytogenes</i>	Cefalosporina de 3 ^a geração (cefotaxima) + ampicilina
Bebés e crianças	<i>N. meningitidis</i> , <i>S.</i> <i>pneumoniae</i> e <i>H.</i> <i>influenzae</i>	Cefalosporina de 3 ^a geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + vancomicina
Imunocomprometidos	<i>L. monocytogenes</i> e bacilos Gram negativos	Cefalosprina de 3 ^a geração + ampicilina +vancomicina
Adultos	<i>N. meningitidis</i> , <i>S.</i> <i>pneumoniae</i> e <i>L.</i> <i>monocytogenes</i>	Cefalosprina de 3 ^a geração + ampicilina + vancomicina
Países com recursos limitados	<i>N. meningitidis</i> , <i>S.</i> <i>pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e <i>L. monocytogenes</i>	Ceftriaxona, cloranfenicol, penicilina G, ampicilina/amoxicilina e rifampicina

Tabela III – Antibioterapia empírica usada no tratamento das meningites bacterianas.

Para os recém-nascidos é usada a associação entre uma cefalosporina de 3^a geração com a ampicilina, apresentando esta última a finalidade de aumentar a cobertura antimicrobiana para a *Listeria monocytogenes* (Faria *et al.*, 1999).

No caso das bactérias Gram-positivo como o *Streptococcus pneumoniae*, a penicilina cristalina é a terapêutica antimicrobiana mais adequada; O uso intensivo da penicilina tem levado ao aparecimento de estirpes resistentes, e como tal é importante que se adicione vancomicina ao tratamento empírico (Tacon *et al.*, 2012).

Cloranfenicol, cefalosporinas de 3^a geração, vancomicina e imipeném são os antibióticos que podem ser usados em pacientes que tem meningite por *S. pneumoniae* resistente à penicilina (Slaven *et al.*, 2007).

No caso de estarmos perante bactérias Gram-negativo (*H. influenzae* e *N. meningitidis*) e como a maioria dos antibióticos usados para o tratamento destas bactérias não atingem concentrações líquóricas suficientes para esterilizar o LCR, como ocorre com os aminoglicosídeos, recorre-se ao uso de cefalosporinas de 3ª geração, como já referido. Quando não existe disponibilidade de cefalosporina de 3ª geração para uso clínico, ou quando existe alergia aos β -lactâmicos são utilizadas alternativas como cloranfenicol, vancomicina, ciprofloxacina entre outros (a escolha é feita de acordo com o grupo etário entre outros fatores) (Faria *et al.*, 1999).

Deve-se considerar sempre a *L. monocytogenes* em pacientes imunossuprimidos ou que estejam nas faixas etárias extremas (menos de 3 meses e mais de 50 anos); é muito importante ter este fator em conta porque as cefalosporinas não funcionam contra a *Listeria* (Slaven *et al.*, 2007). Posto isto, a terapêutica atribuída para o tratamento da meningite por *L. monocytogenes*, engloba a administração de ampicilina ou penicilina, juntamente com um aminoglicosídeo nas infeções mais graves (Ferreira e Sousa, 2000). Em doentes alérgicos à penicilina recomenda-se o uso de Trimetoprim /Sulfametoxazol. Quando se observam estirpes resistentes ao trimetoprim ou às tetraciclina, administra-se eritromicina (Murray *et al.*, 2004; Brouwer *et al.*, 2010).

Em caso de persistência de bactérias no LCR ou se ocorreu piora clínica acentuada deve-se considerar a modificação do esquema antibiótico usado (Faria *et al.*, 1999).

A questão do tempo de antibioterapia na meningite bacteriana é um assunto controverso. Os esquemas de antibioterapia têm variado ao longo do tempo assim como os critérios usados para determinar qual a duração ideal. De uma forma geral a duração do tratamento varia entre 7/10-14 dias, sendo suficiente para a maioria dos microrganismos. A tabela IV pretende resumir as guias de orientação emitidas por diferentes sociedades como a NICE (National Health System britânico), EFNS (European Federation of Neurological Societies) e IDSA (Infectious Diseases Society of America), de acordo com os diferentes agentes etiológicos (Pereira *et al.*, 2013).

	NICE 2010	EFNS 2008	IDSA 2004
Mening. purulenta s/ agente identificado		10 – 14	
<i>S. pneumoniae</i>	14	10 – 14	10 – 14
<i>N. meningitidis</i>	7	5 – 7	7
<i>H. influenzae</i>	10	7 – 14	7
<i>L. monocytogenes</i>	21	21	≥ 21

Tabela IV - Guias de orientação para a duração (em dias) da antibioterapia na meningite bacteriana (adaptado de Pereira *et al.*, 2013).

O que se pode depreender com a análise da tabela IV é que as recomendações para cada agente etiológico são relativamente homogêneas, com a exceção da *L. monocytogenes* que implica uma duração de tratamento mais alargada, sendo o recomendado 21 dias.

À medida que a fisiopatologia das meningites bacterianas se torna mais conhecida e mais estudada, a evolução clínica e as sequelas da doença passaram a estar relacionadas com a resposta inflamatória por parte do hospedeiro. Desde então, tem-se procurado uma terapêutica que consiga reduzir a resposta inflamatória meníngea. Como tal a dexametasona tem sido largamente a terapêutica mais usada. O seu uso é recomendado por alguns autores para o tratamento da meningite, contudo a sua utilização está longe de ser consensual. O tratamento adjuvante com dexametasona pode reduzir a resposta inflamatória no espaço subaracnoide. Portanto, o seu uso pode aliviar muitas das consequências patológicas associadas à meningite bacteriana (edema cerebral, vasculite cerebral, alterações no fluxo sanguíneo cerebral, entre outras) (Branco *et al.*, 2007).

O uso de antibióticos bactericidas no tratamento da meningite bacteriana acarreta a libertação de produtos da parede bacteriana, os quais vão estimular a produção de potentes ativadores inflamatórios e aumentar a permeabilidade da BHL (barreira hemato-liquórica) (IL-1) com decorrente resposta inflamatória, responsável pela letalidade e pelas sequelas que a meningite provoca, como por exemplo, a surdez. A dexametasona vai então bloquear a produção das citocinas, diminuindo a resposta inflamatória associada à administração de antibióticos parenterais (Kanamori *et al.*, 2011). Vários estudos realizados têm demonstrado com clara evidência que a instituição de dexametasona no início do tratamento antimicrobiano de meningite bacteriana

melhora o desfecho clínico. Nesses estudos o benefício foi mais evidente em indivíduos com meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*, o principal agente etiológico de meningite nos adultos. A sua utilização está associada a uma menor taxa de mortalidade e de sequelas neurológicas. Contudo quando o agente etiológico foi o *Haemophilus influenza* ou *Neisseria meningitidis* não foi observado qualquer efeito benéfico sobre a mortalidade. Os corticosteroides reduziram a taxa de perda auditiva em criança com meningite por *Haemophilus influenza* mas não em crianças com meningite causada por outras bactérias (Assiri *et al.*, 2009).

É importante referir que os pacientes que já receberam tratamento antimicrobiano não devem receber dexametasona, pois é improvável que o desfecho melhore. Nos restantes casos e para que se obtenha uma melhor eficácia, a dexametasona deve ser administrada antes da primeira dose de antibiótico; podem ser usadas diferentes doses:

- uma dose de 0,4mg/kg administrada a cada 12 horas, durante dois dias, provou ser eficaz e segura bem como uma dose de 0,15mg/kg administrada a cada seis horas durante quatro dias.

A dexametasona só deve ser usada quando existirem evidências clínico-laboratoriais compatíveis com a meningite bacteriana, não devendo ser utilizada em meningites assépticas (El Bashir *et al.*, 2003).

Recentemente têm sido publicados alguns artigos que referem uma nova e controversa terapêutica adjuvante: o glicerol. O uso oral do glicerol mostra alguns benefícios em crianças com meningite bacteriana atuando principalmente, no aumento da osmolalidade do plasma, sem induzir a diurese, levando a uma redução do edema cerebral e uma melhoria na circulação e oxigenação cerebral. Um alargado estudo realizado na América Latina mostrou uma redução significativa nas sequelas neurológicas em crianças às quais foi administrado glicerol ou glicerol combinado com dexametasona quando comparado com placebo. O glicerol é uma droga relativamente segura, barata e pode ser administrado oralmente; pode ser especialmente benéfico em contextos de poucos recursos. Contudo, têm surgido algumas críticas, uma vez que um estudo recente não conseguiu demonstrar qualquer benefício do uso do glicerol em pacientes adultos; isto demonstra que são necessários mais ensaios antes do glicerol ser recomendado como terapia de rotina (Tacon *et al.*, 2012).

X. Quimioprofilaxia

Depois do correto tratamento do doente, a identificação do agente etiológico permite avaliar a necessidade e a realização da profilaxia adequada dos contactos mais íntimos, a qual deve ser feita em caso de meningite por *Haemophilus influenzae* b e *Neisseria meningitidis* (Guimarães *et al.*, 2014).

No caso da *N. meningitidis*, todos os contactos íntimos devem ficar sob cuidadosa vigilância, nos 10 dias que se seguem à hospitalização do doente, para detetar sinais precoces de doença, compatíveis ou suspeitos de meningite meningocócica. Os contactos que apresentarem febre devem submeter-se, rapidamente, a uma avaliação médica. A quimioprofilaxia está indicada nos contactos íntimos de cada doente, administrando-se, preferencialmente, nas primeiras 24 horas que se seguem à hospitalização do doente. Os benefícios atribuídos à quimioprofilaxia diminuem com o passar dos dias, não se recomendando após o décimo dia de aparecimento do caso inicial. O fármaco de eleição é a rifampicina, contudo existem fármacos alternativos como a ciprofloxacina e a ceftriaxone (Tacon *et al.*, 2012; SARA, 1999). A rifampicina está contraindicada nos casos de hipersensibilidade à droga, antecedentes de hepatopatia grave, porfíria e alcoolismo. Na gravidez, a sua contraindicação é relativa, devendo ser avaliados, em cada caso, os benefícios e os riscos. Devem ser tidas em atenção as interações com o uso de anticoagulantes, anticoncepcionais orais e com o uso de lentes de contacto (SARA, 1999).

Em relação ao *H. influenzae*, a quimioprofilaxia preventiva é indicada para todas as crianças abaixo de 4 a 6 anos que tiveram contacto com o paciente infetado, a menos que tenham sido vacinadas contra esta bactéria. Recomenda-se nestes casos a administração de rifampicina, durante 2 a 4 dias e esta deve ser iniciada tão precocemente quanto possível, até sete dias após o diagnóstico do caso inicial.

As meningites causadas por *S.pneumoniae* apresentam-se, geralmente, como casos isolados, e não se recomenda nenhuma medida profilática aos contactos do doente (SARA, 1999).

XI. Imunização

A implementação de programas de vacinação permitiu em todo o mundo uma notável redução da incidência e mortalidade das doenças infecciosas. A incidência da doença invasiva por *H. influenzae* diminuiu drasticamente em populações com taxas de cobertura vacinal elevadas. Mais recentemente, as vacinas conjugadas anti-meningocócica tipo C e antipneumocócica também contribuíram para alterar o perfil epidemiológico desta doença.

Em Portugal, a introdução da vacina do Hib, no Programa Nacional de Vacinação (PNV) (em 2000) e a posterior comercialização das vacinas anti-meningocócica e antipneumocócica (em 2001), levaram a um declínio da incidência da meningite por estes agentes (Ferreira *et al.*, 2009). Contudo as vacinas pneumocócicas não estão contempladas no esquema cronológico do Plano Nacional de Vacinação.

A tecnologia que permitiu desenvolver a vacina conjugada Hib foi aplicada ao desenvolvimento de vacinas anti-pneumocócicas e de vacinas anti-meningocócicas. Este novo tipo de vacinas induz uma resposta timo-dependente com produção de níveis protetores de anticorpos, ao conjugar o sacarídeo capsular com uma proteína.

Esta característica torna a vacina eficaz nos lactentes pelo que pode ser administrada nas crianças com menos de dois anos de idade em contraste com as vacinas polissacáridas (Queirós *et al.*, 2004). Este tipo de vacina (polissacarídeo-proteína) tem a capacidade de induzir memória imunológica, proteção de longa duração e anticorpos IgG de elevada afinidade. Além disso, estas vacinas são altamente eficazes em indivíduos de todas as faixas etárias.

1) Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Antes do desenvolvimento das vacinas conjugadas, o *H. influenzae* tipo b era a causa mais comum de meningite bacteriana em crianças. Desde que a vacina se tornou disponível na década de 1980, o uso global de vacinas Hib aumentou de uma forma exponencial, principalmente desde o ano 2000. Quase todos os países de médio e alto rendimento introduziram a vacinação contra o Hib em 2002 (Bottomley *et al.*, 2011).

A vacina é preparada com o polissacarídeo capsular purificado do *Haemophilus influenzae* tipo B, ou seja, um polímero de PRP (poliribosil-ribitol-fosfato), conjugado com diferentes proteínas carregadoras como por exemplo os toxóides da difteria ou tétano, ou o complexo proteico da membrana da bactéria *Neisseria*. Esta bactéria é revestida com uma cápsula polissacarídica que a torna resistente ao ataque dos leucócitos. Neste caso a vacina estimula a produção de anticorpos anti-capsulares, promovendo uma imunidade ativa contra a bactéria (Brouwer *et al.*, 2010).

Atualmente são consideradas adequadas quatro tipos de vacinas conjugadas; todas elas utilizam o mesmo polissacarídeo de Hib, contudo o carregador proteico, o tamanho da cadeia polissacarídica e o método de conjugação química adotado são diferentes.

- a) A vacina PRP-T, na qual o PRP é conjugado ao toxóide tetânico;
- b) A vacina HbOC, na qual fragmentos curtos do PRP (oligossacarídeo) são conjugados ao CRM-197 (cross-reactive material), variedade não-tóxica da toxina diftérica;
- c) A vacina PRP-OMP, na qual o PRP é conjugado a uma proteína da membrana externa do meningococo do sorogrupo B;
- d) A vacina PRP-D, na qual o PRP é conjugado ao toxóide diftérico (Dias, 1997).

Em Portugal, a vacina Hiberix ® é comercializada desde 1994, fazendo parte do PNV desde 2000. Esta vacina faz parte do esquema de vacinação infantil e encontra-se recomendada para crianças menores de 1 ano, “utilizando-se” um esquema de três doses com intervalo de 60 dias entre as doses (2, 4 e 6 meses de idade) seguindo-se uma 4ª dose administrada aos 18 meses, segundo o Plano Nacional de Vacinação; esta vacina foi introduzida no PNV português em 2000, sendo que a partir de Janeiro de 2006 foi integrada na vacina DTPa-Hib-VIP, ou seja, é administrada juntamente com a DPT (tétano, difteria e coqueluche) e VIP (poliomielite) compondo desta forma a vacina pentavalente (PNV, 2014).

As contra-indicações que apresentam são as relacionadas à hipersensibilidade; de um modo geral as reações adversas são raras e quando ocorrem apresentam-se localmente.

2) Vacina contra *Streptococcus pneumoniae*

Devido à grande frequência e importância das doenças causadas por pneumococos, desde o início do século, existem tentativas de se prevenir a doença através da utilização de soros e vacinas. Como atualmente se observa uma maior resistência bacteriana do pneumococo às penicilinas, cefalosporinas entre outros, impõe-se cada vez mais a necessidade da vacinação contra os diversos serotipos (Moretti *et al.*, 2007).

Segundo a Sociedade de Infecçiology Pediátrica, atualmente existem dois tipos de vacinas anti-pneumocócicas disponíveis em Portugal:

- a) A mais antiga, aprovada em 1983, é uma vacina polissacarídea 23-valente (VPP23) que protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Esta vacina revelou-se pouco eficaz abaixo dos dois anos de idade, uma vez que a resposta imunológica a antígenos polissacarídeos é timo-independente e está ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária, sendo por isso a sua utilização reservada para grupos etários com idade superior a dois anos de idade. Encontra-se comercializada sob o nome de Pneumo 23®.
- b) Mais recentemente foram introduzidas vacinas anti-pneumocócicas conjugadas, em que os antígenos capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente. Esta resposta é eficaz, mesmo em lactentes e crianças com idade inferior a dois anos. Apresenta também como vantagem, quando comparada com a VPP23 o facto, de induzirem memória imunológica e atuarem no estado de portador nasofaríngeo e por isso conferem proteção indireta a não vacinados.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Pediatria, de momento, e em relação às vacinas anti-pneumocócicas conjugadas, encontram-se comercializadas duas vacinas:

- a) Vacina anti-pneumocócica 7 valente (VCP7), produzida pelo laboratório Wyeth, comercializada em 2001 e com o nome comercial de Prevenar®; contém os

serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F conjugados com um mutante da toxina diftérica – a proteína CRM197;

- b) Vacina anti-pneumocócica 10-valente (VCP10), produzida pelo laboratório GSK, comercializada em 2009 e com nome comercial de Synflorix®; a vacina VCP10 inclui três novos serotipos que não fazem parte da VCP7 (1, 5 e 7F) e encontra-se disponível em vários países europeus, incluindo Portugal.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Pediatria, o esquema de administração das vacinas conjugadas varia de acordo com a idade da criança; quando a vacinação se inicia entre os 2 e os 6 meses de idade, são necessárias três doses. A primeira é administrada a partir dos dois meses de idade, com um intervalo mínimo de um mês entre cada dose; recomenda-se uma quarta dose (reforço) no segundo ano de vida.

Quando a vacinação se inicia entre os 7 e os 11 meses de idade, são necessárias 2 doses administradas com um intervalo mínimo de 1 mês; recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.

Quando a vacinação se inicia entre os 12 e os 23 meses de idade são necessárias duas doses administradas com um intervalo mínimo de 2 meses.

Novas vacinas conjugadas estarão prestes a surgir no mercado. O CHMP (Committee for Medical Products of Human Use) deu parecer positivo, recomendando autorização para a comercialização de uma vacina pneumocócica conjugada 13 valente, que inclui os serotipos adicionais 3, 6A, e 19A.

3) **Vacina contra *Neisseria meningitidis***

Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem 6 serogrupos A, B, C, W-135, X e Y com capacidade de provocar doença, sendo considerados epidemiologicamente importantes (OMS, 2014).

Existem no mercado dois tipos de vacinas: as não conjugadas e as conjugadas.

As primeiras vacinas meningocócicas não conjugadas foram desenvolvidas nos anos setenta para os serogrupos A e C; nos anos oitenta surgiram as vacinas para os serogrupos Y e W-135 (Gil *et al.*, 2014). Estas vacinas desempenharam um papel

destacado na prevenção desta patologia durante décadas, contudo apresentam importantes limitações: não geram resposta imune adequada em crianças abaixo dos 2 anos de idade devido à ausência de uma resposta consistente a antígenos T independentes nessa faixa etária. Outra característica importante destas vacinas é que, mesmo em indivíduos acima dos dois anos de idade, a proteção conferida é de duração limitada, não sendo capazes de induzir memória imunológica. Todas estas características, aliadas ao facto de exercerem apenas efeito transitório e incompleto na redução da colonização e transmissão do meningococo na população vacinada, fazem com que estas vacinas não sejam usadas de forma rotineira, estando apenas indicadas para grupos de alto risco ou controlo de surtos (Sádaí *et al.*, 2006). De uma forma resumida estas vacinas:

- não são imunogénicas em lactentes;
- não induzem memória imunológica;
- não geram proteção das mucosas.

As vacinas conjugadas foram desenvolvidas nos anos noventa e a partir de 1999 foram sendo introduzidas em muitos países europeus (Gil *et al.*, 2014). A conjugação permitiu superar as limitações das vacinas não conjugadas. As vacinas conjugadas às proteínas transportadoras induzem uma resposta T dependente; as células B, ao reconhecerem o polissacarídeo, processam o carregador proteico conjugado e apresentam os epítomos às células T-CD4+. Este complexo antigénico induz a produção de níveis elevados de anticorpos, inclusive em crianças com menos de 2 anos, obtendo-se uma eficácia superior a 90%, maior avidéz dos anticorpos e maior atividade bactericida sérica; conseguem também induzir a formação de linfócitos B proporcionando uma memória imunológica duradoura; além disso reduzem a colonização da nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os vacinados e a transmissão de doenças na população. (Sádaí *et al.*, 2006; Cotrim *et al.*, 2011).

Desde Dezembro de 2010 que está disponível uma vacina monovalente para o serogrupo A, desenvolvida para controlar a doença causada por este serogrupo, que apresenta uma elevada incidência no “Cinturão Africano” da meningite; esta vacina surgiu através de um esforço conjunto entre várias organizações internacionais como a

OMS e uma empresa privada de forma a ajudar a controlar esta patologia numa zona onde a escassez e a limitação de recursos é imensa (Gil *et al.*, 2014).

Em Portugal, a vacina conjugada contra o serogrupo C da *Neisseria meningitidis* foi introduzida no mercado em 2001, sob prescrição médica, e faz parte do Plano Nacional de Vacinação desde 2006 (PNV, 2014). Estão comercializadas quatro marcas, Meningitec®, Neisvac®, Menjugate® e MenC® conjugadas com a toxina mutante diftérica ou com o toxoide tetânico (Queirós *et al.*, 2004). A vacina conjugada MenC® foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação em Janeiro de 2006. São recomendadas três doses, nas idades 3, 5 e 15 meses. Se a data de início da vacinação se situar entre os 10 e 11 meses, são recomendadas apenas 2 doses, sendo a segunda dada após os 12 meses. Se a vacinação só se iniciar aos 12 meses, recomenda-se a administração de apenas uma dose (PNV, 2014).

Em 2005, foi licenciada, nos EUA, uma vacina meningocócica quadrivalente contendo polissacarídeos A, C, W-135 e Y conjugados a uma proteína do toxoide diftérico. Mais recentemente foi lançada outra vacina meningocócica quadrivalente conjugada contendo polissacarídeos A, C, W-135 e Y conjugados com a toxina mutante diftérica (CRM197). Uma terceira vacina meningocócica quadrivalente conjugada ao toxoide tetânico encontra-se em fase final de desenvolvimento (Sáfadi *et al.*, 2012).

A vacina contra o serogrupo B apresentava até há pouco tempo, uma baixa eficácia sobretudo devido ao facto de este microrganismo apresentar um lipopolissacarídeo de membrana peculiar, cuja estrutura é semelhante a outras glicoproteínas humanas, determinando imunoreatividade cruzada indesejável (Sarmiento *et al.*, 2004); Até há pouco tempo atrás, as vacinas preparadas com base nas vesículas de membrana externa de estirpe selvagens eram as únicas que tinham demonstrado eficácia contra este tipo de meningococo (Gil *et al.*, 2014).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o meningococo B mostrou-se bastante complexo, sendo necessários mais de 20 anos de pesquisa pioneira. *Neisseria meningitidis* do grupo B é um alvo particularmente “esquivo”, uma vez que a membrana externa da bactéria não é reconhecida pelo sistema imunitário, o que tornou particularmente difícil o desenvolvimento de uma vacina amplamente eficaz. Neste

momento, existe já comercializada uma vacina eficaz contra o serogrupo B- Bexsero®; esta foi desenvolvida utilizando uma abordagem que envolveu a descodificação da composição genética da bactéria.

Bexsero® protege os grupos etários mais vulneráveis contra esta doença devastadora, incluindo crianças, a faixa etária com maior risco de infeção; Bexsero® pode ser administrada isoladamente ou co-administrada com outras vacinas, a crianças a partir dos 2 meses de idade.

Após a recente aprovação desta vacina inovadora existem no mercado vacinas que ajudam a proteger contra todos os principais serogrupos responsáveis pela maioria dos casos de meningite meningocócica em todo o mundo (Novartis, 2013).

As campanhas de vacinação permitiram diminuir drasticamente o número de casos de meningite bacteriana, contudo existe uma questão pertinente e que pode provocar alguma apreensão quando se promovem este tipo de campanhas: será que outros microrganismos poderão ocupar o nicho ecológico deixado vago?

Provavelmente a utilização das diversas vacinas disponíveis para a meningite leva a que ocorra a substituição de serotipos e consequentemente a alterações na epidemiologia da infeção, ou seja, como resultado da pressão resultante da vacinação dirigida aos serotipos vacináveis, o nicho deixado pelas estirpes vacinais foi sendo ocupado por novos serotipos que normalmente apresentam uma elevada capacidade de transformação genética e para os quais ainda não existem vacinação disponível (Sarmiento *et al.*, 2004).

XII. Conclusão

A introdução das vacinas conjugadas foi sem sombra de dúvidas um marco na epidemiologia das meningites bacterianas. O advento de novos e potentes antibióticos eficazes para o seu tratamento fez com que estas evoluíssem de doenças potencialmente fatais para infecções de evolução favorável. Apesar de todos os progressos verificados ao longo dos últimos anos, a meningite bacteriana continua a ser no mundo inteiro, uma importante causa de mortalidade e morbidade, com a capacidade de ocasionar surtos e epidemias.

As três espécies bacterianas responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Neisseria meningitidis* (meningococo); trata-se de uma patologia que apresenta uma maior incidência na idade pediátrica.

O diagnóstico precoce, e o início imediato da terapêutica são dois pontos fulcrais para que se obtenha um bom desfecho. A punção lombar e a análise do LCR são consideradas o padrão de referência para o diagnóstico. As novas tecnologias, como a PCR, têm vindo a facilitar o diagnóstico, uma vez que são sensíveis e altamente precisas.

Para que o tratamento destas infeções seja o mais eficaz possível, o conhecimento sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos que atuam ao nível do SNC é de fundamental importância; atualmente as cefalosporinas de 3ª geração são o tratamento de eleição; a dexametasona tem mostrado eficácia na redução da resposta inflamatória.

Adicionalmente as vacinas que têm vindo a ser desenvolvidas foram e continuam a ser um fator determinante no controlo desta patologia.

XIII. Bibliografia

Assiri, A., Alasmari, F., Zimmerman, V., Baddour, L., Erwin, P. e Tleyjeh, I. (2009). Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 84 (5), pp 403-409.

ASM - American Society for Microbiology (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.microbelibrary.org>>. [Consultado em 24/06/2014].

Bacteria in photos (2011). [Em linha]. Disponível em <<http://www.bacteriainphotos.com/index.html>>. [Consultado em 24/06/2014].

Barichello, T., Fagundes, G., Generoso, J., Elias, S., Simões, L. e Teixeira, A. (2013). Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *Journal of Medical Microbiology*, 62, pp 1781-1789.

Barichello, T., Generoso, J., Collodel, A., Moreira, A. e Almeida, S. (2012). Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. *Arquivo Neuropsiquiatria*, 70(5), pp 366-372.

Barker, R., Barasi, S. e Neal, M. (2003). *Compêndio de neurociência*. Lisboa, Instituto Piaget.

Bingen, É. (2005). Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 8 (4, julho-agosto), pp 248-254.

Branco, R., Amoretti, C. e Tasker, R. (2007). Meningococcal disease and meningites. *Jornal de Pediatria*, 83(2), pp S46-53.

Bottomley, M., Serruto, D., Sáfadi, M. e Klugman, K. (2011). Future challenges in the elimination of bacterial meningites. *Elsevier*, 30S, pp B78-B86.

Brouwer, M., Tunkel, A. e Van de Beek, D. (2010). Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), pp 467-491.

Caesar, N., Myers, K. e Fan, X. (2013). *Neisseria meningitidis* serogroup B vaccine development. *Microbial Pathogenesis*, 57 (fevereiro), pp 33-40.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (1998). *Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae*. World Health Organization.

Comar, S., Machado, N., Dozza, T. e Haas, P. (2009). Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. *Estudos de Biologia, Ambiente e Diversidade*, 31 (73/74/75, jan/dez), pp 93-102.

Cotrim, J., Carvalho, J., Sá, A., Pereira, A., Cândido, C. e Dias, F. (2011). Doze anos de experiência na doença meningocócica no Serviço de Pediatria de Vila Real – Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. *Nascer e Crescer*, 20 (3), pp. 119-123.

Dias, Pita Groz. (1997). Vacinas anti-hepatite B e anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. *Acta Médica Portuguesa*, 10, pp 129-138.

Esperança Pina, J. (2000). *Anatomia Humana da relação*. 3ª Edição. Lisboa, Lidel edições técnicas Lda.

E. Straus, S., E. Thorpe, K. e Holroyd-Leduc, J. (2012). How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis?. *The Journal of the American Medical Association*, 296 (16, outubro), pp 2012-2022.

El Bashir, H., Laundry, M. e Booy, R. (2003). Diagnosis and treatment of bacterial meningites. *Archives of Disease in Childhood*, 88, pp 615-620.

Faria, S. e Farhat, C. (1999). Meningites bacterianas – diagnóstico e conduta. *Jornal de Pediatria*, 75(1), pp S46-S56.

Ferreira, M., Mendes, C., Janeiro, P., Conde, M., Aguiar, T. e Brito, MJ. (2009). Factores de risco para complicações e sequelas de meningites bacterianas. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 40(6), pp 257-261.

Ferreira, W. e Sousa, C. (1998). *Microbiologia Volume 1*. Lisboa, Lidel edições técnicas Lda.

Ferreira, W. e Sousa, C. (2000). *Microbiologia Volume 2*. Lisboa, Lidel edições técnicas Lda.

Fonseca, F., Santana, S., Fonseca, M., Terra, A. e Sarmento, R. (2010). Diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 10 (1, janeiro/abril), pp 77-81.

Gagliani, L. e Souza, D. (2011). Estudo retrospectivo da meningite meningocócica no estado de São Paulo. *Revista Unilus Ensino e Pesquisa*, 8 (15, Julho/Dezembro), pp 32-44.

Gil, A., Barranco, D., Batalla, J., Bayas, J., Campins, M., Gorrotxategi, P., Lluch, J., Martín-Torres, F., Mellado, M., Moreno-Pérez, D., Uriel, B. e Vázquez, J. (2014). Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *Anales de Pediatría*, 80(4), pp 259.e1-259.e23.

Guimarães, I., Guimarães, M. e Moreira, A. (2014). Perfil epidemiológico da meningite em crianças. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*, 3(1), pp 1-7.

Hardman, J. e Limbird, L. (2003). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª Edição. Rio de Janeiro, McGraw Hill.

Hoffman, O. e Weber, J. (2009). Pathophysiology and treatment of bacterial meningites. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(6), pp 401-412.

Infomed (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>>. [Consultado em 24/06/2014].

Jafri, R., Ali, A., Messonnier, N., Tevi-Benissan, C., Durrheim, D., Eskola, J., Fermon, F., Klugman, K., Ramsay, M., Sow, S., Zhujun, S., Bhutta, Z. e Abramson, J. (2013). Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics*, 11, pp 1-9.

Jawetz, E., Melnick, J. e Adelberg, E. (2005). *Microbiologia Médica*. 22ª Edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill.

Kanamori, B., Geldhoff, M., Van Der Poll, T. e Van De Beek. D. (2011). Pathogenesis and pathophysiology of *Pneumococcal meningites*. *Clinical Microbiology Reviews*, 24 (3, Julho), pp 557–591.

Kasmar, A. e Hooper, D. (2009). Farmacologia das infecções bacterianas: Síntese da parede celular. In: Golan, E. (Ed). *Princípios de Farmacologia – a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp 562-578.

Katzung, B. (2007). *Farmacologia Básica e Clínica*. 10ª Edição. São Paulo, McGraw Hill.

Lee, J., Cho, W., Nam, C., Jung, M., Kang, J. e Suh, B. (2010). A case of meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* in a healthy child. *Korean Journal of Pediatrics*, 53(5), pp 653-656.

Lin, K. e Sá, P. (2002). Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos Agentes Antibacterianos no Sistema Nervoso Central. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 31 (1-2), pp 25-30.

Mack, J., Squier, W. e Eastman, J. (2009). Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. *Pediatric Radiology*, 39(3), pp 200-210.

McPhee, S. e Ganong, W. (2007). *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, McGraw Hill.

Meirelles, D., Silva, P., Silva, J., Carneiro, A. e Medeiros, I. (2011). Investigação de meningite por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* na região de Ribeirão Preto, Brasil, utilizando métodos laboratoriais convencionais. *Boletim Epidemiológico Paulista*, 8(85), pp 15-22.

Moretti, G., Pereira, J., Sakae, T. e Silva, R. (2007). Vacina pneumocócica: histórico, indicações clássicas e efeitos indiretos. *Pulmão RJ*, 16 (2-4), pp 91-96.

Moxon, E., Rainey, P., Nowak, M. e Lenski, R. (1994). Adaptive evolution of highly mutable loci in pathogenic bacteria. *Current Biology*, 4 (janeiro), pp 24-33.

Murray, P., Rosenthal, K., Kobayashi, G. e Pfaller, M. (2004). *Microbiologia Médica*. 4ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Nadel, S. (2012). Prospects for eradication of meningococcal disease. *Archives of Disease in Childhood*, 97, pp 993-998.

Novartis – Bexsero: Targeting Meningococcal Serogroup B (2013). [Em linha]. Disponível em <https://www.novartisvaccines.com/downloads/meningococcal-disease/Bexsero_Fact_Sheet.pdf>. [Consultado em 23/07/2014].

Pereira, R., Borges, F. e Mansinho, K. (2013). Duração da Terapêutica Antibiótica na Meningite Bacteriana. *Acta Médica Portuguesa*, 26 (1, janeiro/fevereiro), pp 43-50.

PNV – Programa Nacional de Vacinação (2014). [Em linha]. Disponível em <[http://www.infopedia.pt/\\$programa-nacional-de-vacinacao-\(pnv\)](http://www.infopedia.pt/$programa-nacional-de-vacinacao-(pnv))>. [Consultado em 12/06/2014].

Queirós, L., Castro, L., Ferreira, M. e Gonçalves, G. (2004). Adesão às novas vacinas conjugadas. *Acta Médica Portuguesa*, 17, pp 49-53.

Requeijo, H. (2005). Meningite Meningocócica no Brasil – Cem Anos de História das Epidemias. *News Lab*, 73, pp 158-164.

Rieux, V. (2002). Les facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 32, pp 1-12.

Sáfadi, M. e Barros, A. (2006). Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *Jornal de Pediatria*, 82(3), pp S35-44.

Sáfadi, M., Berezin, E. e Oselka, A. (2012). A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *Jornal de Pediatria*, 88(3), pp 195-202.

Salgado, M., Gonçalves, M., Fukasawa, L., Higa, F., Paulino, J. e Sacchi, C. (2013). Evolution of bacterial meningitis diagnosis in São Paulo State –Brazil and future challenges. *Arquivo Neuropsiquiatria*, 71(9-B), pp 672-676.

SARA – Sistema de Alerta e Resposta Apropriada (1999). *Meningite: normas de procedimento*. 2ª Edição. Lisboa, Direcção Geral de Saúde.

Sarmiento, A., Guardiano, M., Silva, C., Teixeira, M. e Valente, C. (2004). Meningite Bacteriana – revisão de dois anos. *Nascer e Crescer*, 13(1), pp 9-15.

Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Edição. Loures, Lusociência.

Silva, V., Rocha, S., Henriques, M., Machado, D. e Gonçalves, E. (2010). Meningite A *Haemophilus influenzae* na adolescência. *Acta Médica Portuguesa*, 23 (4), pp 735-738.

Sinal de Brudzinski (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.medicinageriatrica.com.br/2012/05/12/sinal-de-brudzinski/>>. [Consultado em 20/05/2014].

Sinal de Kernig (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/sinal-de-kernig/>>. [Consultado em 20/05/2014].

Slaven, E., Stone, S. e Lopez, F. (2007). *Doenças Infecciosas – Diagnóstico e Tratamento no Setor de Emergência*. 1º Edição. São Paulo, McGraw Hill.

Snell, R. (2003). *Neuroanatomia Clínica para Estudantes de Medicina*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A..

Sociedade de Infeciologia Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria (2010). *Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica*. [Em linha]. Disponível em <http://vacinas.com.pt/conteudos/02/46/00/00/Recomendacoes-vacinacao-antipneumococica-Sociedade-Portuguesa-de-Pediatria-Outubro-2010_2757.pdf>. [Consultado em 21/06/2014].

Strohl, W., Rouse, H. e Fisher, B. (2004). *Microbiologia Ilustrada*. Porto Alegre, Artmed.

Tacon, C. e Flower, O. (2012). Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population: a review. *Emergency Medicine International*, 2012 (ID 320309), 8 pages.

Verlangieri, H. e Farhat, C. (2008). Meningites bacterianas na infância. *Pediatria Moderna*, 44(6), pp 213-228.

Ward, M., Greenwood, T., Kumar, D., Mazza, J. e Yale, S. (2010). Josef Brudznski and Vladimir Mikhailovich Kernig: signs for diagnosing meningites. *Clinical Medicine & Research*, 8 (1, Março), pp 13-17.

WHO – World Health Organization (2011). Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 86(47), pp 521-540.

WHO – World Health Organization (2011). Laboratory Methods for the diagnosis of meningites caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. [Em linha]. Disponível em <http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_IVB_11.09_eng.pdf>. [Consultado em 30/08/2014].

WHO – World Health Organization (2014). Bacterial Meningitis. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>>. [Consultado em 10/06/2014].

Zuidema, G. e Schlossberg, L. (1997). *Atlas de Anatomia Funcional Humana*. 4ª Edição. Lisboa, Instituto Piaget.